

Dynamisk modell av pH, O₂- og CO₂-metning i blod

Astrid Eldhuset

Master i kybernetikk og robotikk

Innlevert: august 2016

Hovedveileder: Øyvind Stavdahl, ITK

Medveileder: Håkon Olav Leira, ISB
Bjørn Skallerud, KT

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for teknisk kybernetikk



Masteroppgave

Studentens navn: Astrid Eldhuset
Fag: Teknisk kybernetikk
Tittel (norsk): Dynamisk modell av pH, O₂- og CO₂- metning i blod
Tittel (English): Dynamic model of pH, O₂ and CO₂ saturation in human blood

Beskrivelse:

I alle menneskekroppens celler foregår aerob forbrenning, som forbruker O₂ og danner CO₂. Kroppen er derfor avhengig av stadig å få tilført oksygen (O₂) og få transportert bort karbondioksid (CO₂) for å kunne opprettholde liv. Hjerte-karsystemet utgjør den primære transportmekanismen for disse stoffene, og gassutveksling med omgivelsene skjer hovedsakelig gjennom lungene.

Utallige sykdomstilstander påvirker kroppens evne til gassutveksling, for eksempel KOLS og andre lungelidelser, noe som kan føre til underskudd av oksygen, overskudd av karbondioksid, eller begge deler. Ved svært høyt CO₂-nivå vil blodet i tillegg få en senket pH-verdi fordi CO₂ reagerer med vann og danner kullsyre. Slike tilstander kan vedvare i lang tid, og er i beste fall svært ubehagelige for pasienten; i verste fall er de livstruende.

Behandling av slike tilstander kan bl.a. gjøres ved å tilføre pasienten ekstra oksygen gjennom åndedrettet. I dag stilles oksygenmengden inn manuelt etter legens vurdering og/eller pasientens opplevde behov. Dette er imidlertid ikke trivielt, da eksempelvis for mye oksygen kan gi pasienten redusert behov for å trekke pusten, noe som igjen kan gi farlig opphopning av CO₂. En ønsker derfor å utvikle et system for måling og automatisk regulering av tilført oksygen som på en forsvarlig måte øker pasientens livskvalitet og samtidig kan hjelpe leger til bedre å vurdere pasientens tilstand.

I denne oppgaven skal du med utgangspunkt i tilgjengelig litteratur og ekspertise:

1. gi en kort beskrivelse av menneskekroppens anatomi og fysiologi for respirasjonsregulering, samt tilgjengelig utstyr for kunstig regulering av oksygenmetning med tanke på forbedret respirasjon,
2. kartlegge de viktigste faktorene som påvirker pasientens oksygenbehov,
3. sette opp en matematisk modell som beskriver de dynamiske sammenhengene mellom disse faktorene og andre fysiologiske tilstander,
4. analysere modellens styrbarhet og observerbarhet, og påpeke hvilke størrelser det er viktig å måle og styre for å kunne regulere pasientens O₂- og CO₂-balanse effektivt og sikkert.

Oppgaven kan begrenses underveis dersom omfanget tilsier det.

Veileder(e): 1. aman. Øyvind Stavdahl, Inst. for teknisk kybernetikk
Biveileder(ed): Postdoc. Håkon Olav Leira, inst. for sirkulasjon og bildediagnostikk
Prof. Bjørn Skallerud, inst. for konstruksjonsteknikk

Trondheim, 09.12.2015

Øyvind Stavdahl
Faglærer

Sammendrag

Oksygenterapi for personer med respirasjonslidelser gjennomføres idag ved manuell justering av tilført oksygenmengde. Denne reguleringsformen er lite optimal da både feiltolkning av medisinske indikatorer (hovedsakelig karbondioksid- og oksygenmetning i arterielt blod) og feiljustering basert på enten de registrerte indikatorverdiene eller fysisk oppfattet oksygenbehov medfører redusert kvalitet av behandlingen. Formålet med denne oppgaven er å utvikle en dynamisk modell som representerer biologiske prosesser og sammenhenger, samt beregner numeriske verdier for essensielle medisinske indikatorer som kan hjelpe leger med tilstandsvurdering. Utviklingen av modellen vil legge grunnlaget for fremtidig inkludering av en reguleringsmekanisme som justerer oksygenkonsentrasjonen i det inhalerte luftvolumet basert på beregninger gjort i modellen, slik at en bedret livskvalitet hos den enkelte pasient kan tilbys.

Dagens tilbud av utstyr for oksygentilførsel har blitt undersøkt. Videre har relevante fysiske tilstander og prosesser som påvirker kroppens oksygenbehov og oksygenopptaket i blodet blitt oppsummert for å understøtte flere av de biologiske tilnærmingene som uttrykkes i den matematiske modellen. Modelleringen av ulike elementer har blitt gjort på bakgrunn av litteratursøk kombinert med selvdefinerte sammenhenger der dette har virket hensiktsmessig. Av praktiske årsaker har den matematiske modellen blitt linearisert før grunnleggende analyseverktøy har blitt benyttet for å indikere systemets styrbarhet og observerbarhet.

Sammensetningen av systemets elementer og deres respektive modellering utrunder modellen med et potensiale til å være aktuell for personer i aktivitet, i motsetning til hva som har blitt observert at ofte er tilfellet ved utledning av lignende modeller som baseres på restriktive forutsetninger. Videreutvikling av systemet og design av reguleringsmekanismen for tilført oksygenkonsentrasjon er nødvendig før modellen kan benyttes i praksis, og tilpasning til den enkelte pasient er anbefalt for å oppnå optimal justering av tilført oksygen. Forslag til videre arbeid for å oppnå dette er inkludert. Den lineariserte modellen har blitt påvist å være styrbar, men ikke observerbar.

Abstract

Oxygen therapy suited for individuals suffering any kind of lung disease is as of today conducted by the means of manual adjustment of the amount of oxygen delivered. This form of control is not optimal, due to poor interpretation of medical indicators (mainly saturation of oxygen and carbon dioxide in arterial blood) and erroneous adjustment based on either the given indicators, or the oxygen need that is perceived physically by the patient. The aim of this study is to develop a dynamic model which represents biological processes and medical indicators, which might aid medical personnel in the patient evaluation process. The development of the model will form the basics needed for future inclusion of a regulatory mechanism which controls the concentration of oxygen in the inhaled air volume. By such means, an improved quality of life should be provided for the patient.

The assortment of standard equipment used for oxygen delivery has been investigated. Relevant physical states and processes influencing the oxygen requirements of the body and the oxygen uptake in the blood have been specified to support several of the mathematical approaches used for expressing the biological activity. Modeling of the various elements is based on content found in the literature, supported by expressions which were derived to suit the specific use. For practical reasons, the model was linearized prior to the application of basic tools for analysis of the controllability and observability of the system.

The composition of the system elements and their modeling approach equips the mathematical model with the potential of being applicable for persons in an active state; in contrast to what is repeatedly observed in similar models developed to meet with restrictive conditions. Further development of the system, as well as controller design for the mechanism regulating the oxygen concentration delivered, are necessary prior to practical use. Application of adjustments required to fit the patient in question is strongly recommended to obtain optimal control of the delivered oxygen. Suggestions for relevant further work has been provided. The linearized model was proven to be controllable, but not observable.

Forord

Denne masteroppgaven har blitt utført ved Institutt for teknisk kybernetikk hos Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). Oppgaven er relatert til hovedprofilen “Biomedisinsk bevegelse” og avslutter det femårige studieløpet til “Master i teknologi / Sivilingeniør”. Den dynamiske modellen som har blitt utviklet kan være interessant for medisinsk personell gitt det spesifikke applikasjonsområdet; for matematikere og ingeniører gitt anvendelsen av modellerings- og analyseverktøy; samt for øvrige personer med interesse for respirasjonslidelser og behandlingen av disse.

Medveileder Bjørn Skallerud ga liv til oppgaven med sitt personlige engasjement og entusiasme. Den samfunnsnyttige verdien av oppgaven har vært en viktig pådriver og motivasjonskilde gjennom hele prosessen. Arbeidet har vært lærerikt, utfordrende og til tider vanskelig å komme seg gjennom – men med god støtte og hensyn fra ulike hold, har jeg klart å gjennomføre oppgaven. Modellen legger grunnlaget for videreutvikling til en mer robust utgave, og det gleder meg stort at den har potensialet til å benyttes i praksis.

Aller først vil jeg takke min hovedveileder, Øyvind Stavdahl, for alle kvalitetene du innehar og med glede deler med andre. Din åpenhet og entusiasme, ditt inspirerende, imøtekommende og motiverende vesen, samt tett oppfølging med støttende og dedikerte møter har gitt meg viktig pågangsmot. Videre ønsker jeg å takke medveileder Håkon Olav Leira for din imøtekommenhet og kunnskapsdeling, dine litteraturbidrag og for å sette meg i kontakt med annet medisinsk personell. En stor takk rettes også til Heidi Hareide og hennes kollegaer for faglige og personlige innspill.

Min nære familie, gode venner og kjæreste har vært uvurderlige støttepillere. Hele veien har de gitt oppmuntrende ord og stilt seg tilgjengelige for diskusjoner i forbindelse med problemløsning. Tusen takk for all støtte, og takk til mamma og pappa for korrekturlesing.

Innhold

Figurer	xv
Tabeller	xvii
Nomenklatur	xix
1 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn og motivasjon	1
1.2 Sentrale prosesser og tilstander	3
1.2.1 Respirasjonssystemet – funksjonelt og svekket	3
1.2.2 Blodmløpet	5
1.2.3 Oksygen og karbondioksid	6
1.2.4 Surhetsgrad	7
1.2.5 Kroppens innebygde sensorer	8
1.3 Eksisterende modeller	10
1.4 Mål med oppgaven	11
1.5 Bidrag	12
1.6 Disposisjon	13
2 Kunstig regulering av oksygenmetning	15
2.1 Tilbud ved St. Olavs Hospital	15
2.1.1 Utgifter og leverandører	16
2.1.2 Dosering av oksygen	17
2.1.3 Utstyr for leveranse til pasienten	19
2.1.4 Surstoffbeholdere	19
2.2 Annet utstyr	28
2.3 En lungesykepleier forteller	29
2.3.1 Forberedelse og oppfølging	29
2.3.2 Reaksjoner til pasienter og pårørende	30
2.3.3 Refleksjoner som lungesykepleier	30

3	Faktorer som påvirker oksygenbehovet	33
3.1	Aktivitetsnivå	33
3.1.1	Behovet for å bevege musklene	33
3.1.2	Metabolismen i musklene	34
3.1.3	Hjertefunksjon	34
3.1.4	Oksygenopptak under fysisk aktivitet	35
3.2	Avvikende oksygenopptak	35
3.3	KOLS og andre respirasjonslidelser	36
3.3.1	Hypoksemi og hypoksi	36
4	Faktorer som påvirker oksygenopptaket	37
4.1	Ventilasjon	37
4.2	Hemoglobin som oksygentransportør	38
4.2.1	Hemoglobinet oksygenaffinitet	38
4.2.2	Hemoglobinet oksygendissosiasjon	39
4.3	Partialtrykk i blodomløpet	43
4.3.1	Partialtrykk av oksygen	43
4.3.2	Partialtrykk av karbondioksid	44
4.3.3	Henrys lov	45
4.4	Regulering av pH-nivå	45
4.5	Hydrogen-ione konsentrasjon	46
4.6	Respiratorisk kvotient	47
4.7	Lungefunksjon	47
4.7.1	Arbeidet lungene gjør	47
4.7.2	Lungenes funksjonalitet gjennom livet	49
5	Dynamisk modell av blodgassvariasjoner	51
5.1	Diskusjon med medisinsk personell	52
5.1.1	Antakelser og kriterier for modellen	52
5.1.2	Modellens grunnleggende egenskaper	54
5.2	Metode	54
5.2.1	Litteratursøk for modellens struktur	54
5.2.2	Kroppens samspill beskrevet matematisk	55
5.2.3	Modellering i Simulink	60
5.3	Resultat	61
5.3.1	Justert modellstruktur	61
5.3.2	Autoregulering av systemet	62
5.3.3	Tidsforsinkelser	65
5.3.4	Alveolær minuttventilasjon	65
5.3.5	Blodstrømning	66
5.3.6	Metabolismens forbruk og produksjon	66

5.3.7	Respiratorisk utvekslingsforhold	67
5.3.8	Volum av væske og gass	67
5.3.9	Metning av karbondioksid og oksygen	69
5.3.10	Partialtrykk av karbondioksid og oksygen	74
5.3.11	Konsentrasjoner i blodbanen og luftveiene	77
5.3.12	Konsentrasjoner i reservoarene	80
5.3.13	Modellering i Simulink	83
5.4	Analyse	84
5.4.1	Luft- og blodstrømninger	84
5.4.2	Variasjoner i metabolismen	85
5.4.3	Volum og volumendringer	85
5.4.4	Metning	86
5.4.5	Partialtrykk	87
5.4.6	Konsentrasjoner	87
5.4.7	Feilkilder i referanser	89
6	Tilstandsrommodellen	93
6.1	Oversikt over definisjoner	93
6.1.1	Generell notasjon	93
6.1.2	Matriser, vektorer og skalarer	95
6.2	Metode	99
6.2.1	Utforming av tilstandsrommodellen	99
6.2.2	Linearisering av systemet	100
6.2.3	Styrbarhet og observerbarhet	107
6.3	Resultat	109
6.3.1	Tilstandsrommodellen	109
6.3.2	Linearisering av systemet	110
6.3.3	Styrbarhet og observerbarhet	111
6.4	Analyse	112
6.4.1	Linearisering av systemet	112
6.4.2	Styrbarhet og observerbarhet	112
7	Diskusjon	113
7.1	Elementer i den dynamiske modellen	113
7.1.1	Antakelser og kriterier	113
7.1.2	Tidsforsinkelser	113
7.1.3	Alveolær minuttventilasjon	114
7.1.4	Blodstrømning	114
7.1.5	Respiratorisk utvekslingsforhold	115
7.1.6	Volum	115
7.1.7	Metning	116

7.1.8	Partialtrykk	117
7.1.9	Konsentrasjon	117
7.1.10	Målte størrelser	119
7.2	Linearisering av systemet	119
7.2.1	Approximasjon av tidsforsinkelser	119
7.3	Styrbarhet og observerbarhet	120
7.3.1	Styrbarhet	120
7.3.2	Observerbarhet	120
8	Konklusjon	123
9	Videre arbeid	125
9.1	Videreutvikling av modellen	125
9.1.1	Justering av volum i lungene	125
9.1.2	Modellering av hjertets minuttvolum	126
9.1.3	Tilpasning av respiratorisk utvekslingsforhold	126
9.1.4	Potensiell modellering av pH	127
9.1.5	Variasjoner i antatt konstante faktorer	128
9.1.6	Vurdering av uttrykk med hensyn på feilkilder	128
9.2	Tilpasninger for enkeltindivider	129
9.2.1	Inkludering av persondata	129
9.2.2	Automatisk regulering av tilført oksygen	129
	Bibliografi	134
A	Appendiks	135
A.1	Begreper	135
A.2	Ligninger	136
A.2.1	Hills ligning	136
A.2.2	Partialtrykk av karbondioksid og oksygen	136
A.2.3	Oksygenkonsentrasjon i arterielt og venøst blod	138
A.2.4	Karbondioksidkonsentrasjon i arterielt blod	139
A.3	Konstante verdier	140
A.3.1	Konstanter i den dynamiske modellen	140
A.3.2	Normalverdier for målte størrelser	144
A.3.3	Arbeidspunkter	144
A.4	Forklaring av prinsipper	146
A.4.1	Linearisering	146
A.5	Programkode i MATLAB	147
A.5.1	Approximasjon av tidsforsinkelser	147
A.5.2	Linearisering av systemet	148

A.5.3	Bestemmelse av styrbarhet og observerbarhet	150
A.6	Målte størrelser	151
A.7	Endring i inhalert luftvolum	152
A.8	Avhengighetsvariabler	154
A.9	Approksimasjon av tidsforsinkelser	156
A.9.1	Sprang- og frekvensrespons	156
A.9.2	Numeriske matriser, vektorer og skalarer	160

Figurer

2.1	Regulator til utstyr for oksygentilførsel	18
2.2	Nesebrillekateter	20
2.3	Oxymask: Maske for avlastning	21
2.4	Stasjonære tanker med flytende oksygen	22
2.5	Termoser med flytende oksygen	23
2.6	Stasjonær konsentrator og tilhørende fyllesystem	24
2.7	Transportabel konsentrator og tilhørende tralleoppsett	26
2.8	Sekk tilpasset reisekonsentrator	27
2.9	Reisekonsentrator	28
4.1	Forflytning av ODC ved pH-fall i vevsblodet	40
4.2	Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve	41
4.3	Forflytning av ODC ved faktorendringer	42
5.1	Respirasjonssystemet	63
A.1	Rolig respirasjonssyklus	153
A.2	Endringsraten til inhalert luftvolum	154
A.3	Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_1	156
A.4	Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_2	157
A.5	Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_3	158
A.6	Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_4	159

Tabeller

2.1	Utstyr for hjemmeoksygenterapi	16
A.1	Partialtrykk av oksygen og karbondioksid relatert til oksygen- konsentrasjon i arterielt og venøst blodvolum	139
A.2	Koeffisienter brukt i modellen	140
A.3	Standardverdier brukt i modellen	142
A.4	Variabler som er antatt å være konstante i modellen	143
A.5	Normale verdier for de målte størrelsene	144
A.6	Numeriske arbeidspunkter	145
A.7	Målte størrelser brukt i modellen	152
A.8	Avhengighetsvariabler for opprinnelige tilstandsderiverte . . .	155
A.9	Avhengighetsvariabler for utgangsverdier	155

Nomenklatur

Forkortelser

ATP	Adenosin-5'-trifosfat
Hct	Hematokrit
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
ODC	Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve
RER	Respiratorisk utvekslingsforhold
RQ	Respiratorisk kvotient
RVL	Rostroventrolateral

Indikatorer

A	Alveoler
art	Arterielt blod
atm	Atmosfære
avdeling	Avdeling: A, H eller K
blod	Blod
bu	Bundet gass
eks	Ekshalert gass
etappe	Etappe: art, H-ven eller K-ven
fri	Fri gass
gass	Gass: CO ₂ eller O ₂

H	Hjernevev
H-ven	Venøst blod fra hjernen
in	Inhalert gass
[] ^m	Angir molar konsentrasjon (målt i M = mol/l)
K	Kroppsvev
K-ven	Venøst blod fra kroppen
luft	Luft
met	Forbundet med metabolsk aktivitet
puls	Puls
RBC	Røde blodceller
tot	Totalt gassinnhold
ven	Samlet venøst blod
vev	Vev: H eller K
a^0	Standardverdi av variabelen a

Kjemiske uttrykk

2,3-DPG	2,3-difosfoglycerat
CA	Karbonsyreanhydrase
CO ₂	Karbondioksid
H ⁺	Hydrogen
H ₂ O	Vann
Hb	Hemoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
O ₂	Oksygen
pH	Surhetsgrad (av latin: <i>potentia Hydrogenii</i>)

Variabler

α	Oppløselighetskoeffisient
\dot{Q}	Blodstrømning
EDV	Endediastolisk volum
ESV	Endesystolisk volum
M	Metabolsk aktivitet (forbruk/produksjon)
τ	Tidsforsinkelse
F	Frekvens
[]	Konsentrasjon
S	Metning
pH	pH-verdi
RER	Respiratorisk utvekslingsforhold
SV	Slagvolum
T	Temperatur
P	Partialtrykk/Trykk
V	Volum
ERV	Ekspiratorisk reservevolum
\dot{V}	Ventilasjon
RV	Residualvolum

Kapittel 1

Introduksjon

I dette kapitlet presenteres bakgrunnen for den aktuelle problemstillingen, samt motivasjonen som legger grunnlaget for ønsket utvikling og forbedring. Videre følger en innledning til respirasjonssystemet og de mest fremtredende faktorene som påvirker gassutvekslingen og den kardiovaskulære homeostasen, samt kroppens eget sensorapparat.

Forklaring av utvalgte begreper er samlet i appendiks A.1.

1.1 Bakgrunn og motivasjon

Pust. Inn og ut. Om igjen og om igjen. Det samme mønsteret gjentar seg, uten at du engang behøver å tenke på det. Joda, du må fokusere på egen pusting når du trener, for da anstrenger kroppen seg, og du kjenner at en tilpasning av pusterytmen og voluminntaket er nødvendig. Men i det store og hele er innpust og utpust prosesser som forekommer ubevisst, til tross for at de er to av menneskekroppens mest essensielle mekanismer for å holde seg i live.

For noen blir pustemønsteret eller oksygenopptaket endret grunnet sykdom. Dette fører ofte til underskudd av oksygen (O_2) og overskudd av karbondioksid (CO_2). I mange slike tilfeller vil tilførsel av oksygen være en god, eller kanskje til og med en livsnødvendig, kompensasjon. Kunnskapen vi har idag tillater verken en optimal eller sikker regulering av oksygenmengde – legens eller pasientens egen vurdering av oksygenbehov legger grunnlaget for en manuell innstilling av tilførselsmengde. Men vurderingsevnen gir ingen garantier.

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

Blant de største risikoene forbundet med dagens løsning er feilbedømming av mengden oksygen og karbondioksid som til enhver tid finnes i blodstrømmen. Et resultat av slik feilbedømming er ofte feildosering av oksygen. Et overskudd av tilført oksygen kan eksempelvis resultere i et redusert oppfattet respirasjonsbehov for pasienten. Som følge av dette vil pustefrekvensen senkes, og dermed klarer ikke kroppen lenger å kvitte seg med nok karbondioksid med utpusten.

Mange pasienter som benytter seg av tilbudet som finnes av apparater for oksygentilførsel sier seg fornøyde nok til å ikke klage på situasjonen slik den er i dag. De opplever en forbedret tilstand – ikke minst fysisk, men ofte også psykisk – som medfører en verdifull endring i livssituasjonen deres. Tankemønsteret dveler rundt det faktum at som kronisk syk er kun en viss forbedring realistisk; og at så lenge man faktisk har det bedre enn tidligere, er denne imaginære grensen nådd. For i det hele tatt å finne ut av om pasienter av kroniske respirasjonslidelser kan leve et liv som fysisk oppleves tilsvarende det til en frisk person, må potensialet for forbedring på denne fronten anses som en motiverende faktor heller enn en hindring.

Mulighetene bør ikke begrenses og utviklingen bør ikke stagnere kun fordi det opplevde behovet ikke uttrykkes. I noen tilfeller er det nødvendig med utenforstående personer for å se en situasjon fra et realistisk perspektiv. I tilfeller der en pasient har inntrykk av at han eller hun får den hjelpen som er tilgjengelig, er det trolig at det er legen som ser hvor god eller mangelfull hjelpen faktisk er. Legen har oversikt over og forståelse for fysiske data tilknyttet pasientens helse og tilstand, og har dermed en annen oppfatning av situasjonen enn hva pasienten har personlig. Enhver endring som pasienten selv opplever som en merkbar forbedring, kan vise tall for essensielle nivåer som oksygenmetning som ikke på langt nær er tilfredsstillende helsemessig.

Respirasjonslidelser rammer så mange personer verden over at det er både overraskende og uakseptabelt at forskningen og utviklingen forbundet med behandlingsformer ikke har sett større fremskritt på flere tiår. Ulike typer utstyr tas i bruk for å lindre, og i sjeldne tilfeller helbrede, tilstander knyttet til problemer med respirasjonssystemet. Ett steg i utbedringsprosessen av behandlingsalternativene som finnes kan innebære å representere de biologiske og medisiinske sammenhengene i kroppen med en matematisk modell. Med et slikt verktøy kan viktige verdier som er sentrale for optimal justering av oksygentilførselen beregnes regelmessig.

1.2 Sentrale prosesser og tilstander

Følgende delkapittel er ment som en innledning til de viktigste og mest grunnleggende begreper og funksjoner i kroppen som berører respirasjonssystemet og dets oppgaver. Her introduseres funksjonaliteten til respirasjonssystemet som helhet, eksempler på patologiske tilstander, kroppens kardiovaskulære homeostase, de mest essensielle gassene, betydningen av blodets surhet og hvordan kroppen kontinuerlig registrerer tilstandsendringer som utgangspunkt for kompensatorisk regulering.

1.2.1 Respirasjonssystemet – funksjonelt og svekket

Det menneskelige respirasjonssystemet kan anatomisk inndeles i tre avdelinger: luftveiene, blodet og den interstitielle væske, samt cellene. I luftveiene foregår gassutvekslingen, som er en av hovedoppgavene til respirasjonssystemet. Gassutveksling er en naturlig prosess som innebærer inntak av oksygen og utpusting av karbondioksid. Oksygenet i luften er nødvendig for at cellene i kroppen skal kunne gjennomføre aerob forbrenning av druesukker, som videre tilfører musklene energi i form av adenosin-5'-trifosfat¹ (ATP). Avfallsstoffene som produseres i forbindelse med energiproduksjonen inkluderer vann og karbondioksid. Begge substansene skilles ut via lungene; vannet i form av vanndamp.

Et normalt og sunt pustemønster har en relativt stabil frekvens og innåndingsvolum og opprettholdes først og fremst av det autonome nervesystemet². Reguleringen baseres hovedsakelig på en balansert gassutveksling og generelt gassnivå i blodet, der innånding av oksygen og utånding av karbondioksid er de viktigste elementene. Gassene utveksles i luftblærer i lungene kalt alveoler, der molekylene siver videre inn i blodet via kapillærer. En såkalt sentral mønstergenerator sørger for å automatisk opprettholde et stabilt pustemønster når man ikke bevisst kontrollerer rytmen selv [2].

Problemer med respirasjonen kan knyttes til sykdom, som følge av usunn livsstil, eller grunnet genetisk arv. Mange ulike respirasjonslidelser påvirker det kardiovaskulære systemet på hver sin karakteristiske måte og gir varierende utslag i pasientens fysiske forfatning.

¹Koenzym. Frakter kjemisk energi som er nødvendig for metabolismen i cellene.

²Den delen av kroppens nervesystem som et individ ikke kan kontrollere selv; eksempelvis regulering av funksjonene til de indre organene.

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

Ventilasjon

Ventilasjon omfatter forflytning av luft inn i og ut av lungene. I et sunt individ skiller respirasjonssystemet ut passende mengde oksygen fra innpustet luft for å kunne vedlikeholde energiproduksjonen. Videre opprettholdes syre-base-balansen ved at passende mengde karbondioksid fjernes ved utpust. Ventilasjonen sørger for å holde spesifikke markører for tilstrekkelig gassutveksling innenfor relativt små intervaller. Disse markørene inkluderer surhetsgrad, samt alveolært karbondioksid- og oksygenpartialtrykk.

Ventilasjonen karakteriseres av respirasjonsraten og tidalvolumet. Produktet av disse faktorene gir et uttrykk for den alveolære minuttventilasjonen; det totale volumet av gass som pustes inn i eller ut av en persons lunger per minutt. Minuttventilasjonen kontrolleres av både karbondioksid- og oksygenpartialtrykket. Tidalvolumet består av to komponenter: dødt luftrom og alveolært volum. Det alveolære volumet er den andelen av tidalpusten som rekker dypt nok ned i lungene til å kunne bli videreført via kapillærene. Det er kun denne komponenten av tidalvolumet som bidrar til gassutvekslingen. Dødt luftrom består av det luftvolumet som ikke rekker dypt nok ved innpust, og kan derfor ikke bidra i utvekslingen av oksygen og karbondioksid.

KOLS

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) karakteriseres hovedsakelig av begrenset maksimal luftstrømning i utpust og treg, tvungen gasstømming fra lungene. Denne kroniske tilstanden utvikler seg over flere år og er i de fleste tilfeller ikke mulig å helbrede. Behandling har dermed som mål å forbedre livskvaliteten, forventet levetid og pasientens funksjonalitet i dagliglivet. Langtids-oksygenterapi har denne ønskede effekten på pasienter med KOLS.

Den viktigste årsaken til at en person får KOLS er sigarettøyking. Begrensningen i luftstrømning skyldes ulike kombinasjoner av lungeemfysem og sykdommer i luftveiene. Den langsomme utviklingen bærer ofte preg av få eller lite fremtredende symptomer, og blir i slike tilfeller diagnostisert på et sent tidspunkt. Den progressive respirasjonssvikten skyldes manglende kapasitet til å oksygenere blodet, som følge av at området der alveoler og kapillærer utveksler gassmolekyler ikke lenger er stort nok [34]. I store deler av Europa er KOLS, sammen med astma og lungebetennelse, den tredje største årsaken til dødsfall [30].

KOLS er ikke én sykdom i seg selv, men en diagnose som omfatter en gruppe sykdommer som alle kjennetegnes med kronisk, i større eller mindre

1.2. SENTRALE PROSESSER OG TILSTANDER

re grad irreversibel svekket lungefunksjon. Eksempler på sykdommer som går under denne samlebetegnelsen er kronisk bronkitt og lungeemfysem. Av disse er kronisk bronkitt den klart mest fremtredende (rundt 80 % av de som er diagnostisert med KOLS har kronisk bronkitt, eventuelt kombinert med lungeemfysem [34]), men lungeemfysem behandles i større grad med oksygenterapi.

Cystisk fibrose

Cystisk fibrose er en recessiv sykdom knyttet til et av autosomene i kroppen. Luftrøret utsettes for infeksjoner gang på gang og bukspyttkjertelen får ned-satt absorpsjonsevne. Infertilitet er svært vanlig hos menn, men forekommer også hos kvinner. Membranproteinet som regulerer ionetransport over epitel-cellenes membraner kodes av et gen kjent som *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Dette genet er defekt hos personer med cystisk fibrose. Den resulterende tilstanden karakteriseres av redusert mengde væske på overflaten av veggene i luftveiene (på engelsk: *airway surface liquid*) og svekkelse av den selvrensende mekanismen som til vanlig transporterer vekk slim og andre substanser fra luftveiene [17].

Grunnet den særegne og veldefinerte årsaken til cystisk fibrose, er tilstanden ekskludert fra samlebetegnelsen KOLS [30]. Både behandlingsform og kliniske resultater har bedret seg betraktelig i løpet av de siste tiårene. Den positive utviklingen innebærer bedre lungefunksjonalitet og resulterer i en forventet levetid forlenget til 40 år [17].

1.2.2 Blodomløpet

Kardiovaskulær homeostase

Næringsstoffer og hormoner distribueres til alle kroppens celler via blodstrømmen. Reguleringen av denne forsyningen, samt fjerning av avfallsstoffer, skjer takket være den kardiovaskulære homeostasen. Arterier frakter oksygenrikt blod fra hjertet og rundt om i kroppen, mens oksygenfattig blod returneres til hjertet gjennom venene. Det innviklede systemet sørger for å opprettholde balanse i kroppen, til tross for både eksterne og interne påvirkninger som skaper uregelmessige endringer. Dette er livsnødvendig for å holde organer, muskler, nerver og generelle kroppsfunksjoner velfungerende.

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

Det kardiovaskulære systemet omfatter hjertet og blodårene, som leder blodet gjennom hele kroppen ved konveksjon. Dette systemet er selvregulerende og styrer blant annet blodtrykket og pulsfrekvensen for å sørge for at riktig mengde av hormoner, næringsstoffer og oksygen fraktes rundt til de ulike organene. Tilknyttede systemer som nervesystemet og det endokrine systemet, som styrer hormonproduksjon, påvirker også reguleringen av ulike prosesser for å opprettholde balanse i kroppen; som å øke pulsfrekvensen når kroppens celler trenger mer oksygen, eller å innsnevre blodårene for å kompensere for lavt blodtrykk.

Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) utgjør en drøy tredjedel av den totale vekten av de røde blodcellene. Det er et essensielt protein i den forstand at det binder til seg oksygen ved hjelp av jernioner før det blir med blodstrømmen videre. Bindeevnen varierer med omgivelsene; der det er mye oksygen er den sterk, mens i de mer oksygenfattige delene av kroppen blir oksygenet frigitt. Slik kan hemoglobinet transportere med seg store mengder oksygen fra blodårene nær lungene og ut til celler og organer. Videre tar hemoglobinet med seg karbondioksid tilbake fra cellene. Denne kontinuerlige fraktingen og utbyttingen av oksygen og karbondioksid er den viktigste rollen hemoglobinet har i kroppen.

Oksygeninnholdet i blodet endrer seg i stor grad proporsjonalt med mengden hemoglobin som finnes i blodet og dets oksygenmetning. Ved jernmangel vil dog de røde blodlegemene få nedsatt evne til å frakte oksygen med blodstrømmen, selv om mengden hemoglobin forblir uendret.

Til tross for hemoglobinet gode og raske evne til oksygenbinding, bindes visse andre gasser enda sterkere. Denne egenskapen kan i uheldige tilfeller føre til gassforgiftning dersom hemoglobinet ikke lenger har kapasitet til å frakte med seg den nødvendige mengden med oksygen rundt til cellene i kroppen. Den fysiologiske oksygenmetningen i hemoglobin er 96–98 %. [19].

1.2.3 Oksygen og karbondioksid

Oksygen finnes naturlig i både organiske og uorganiske forbindelser i kroppen; som bein, tenner, proteiner, karbohydrater, fett og nukleinsyrer. Ettersom grunnstoffet i tillegg er en viktig bestanddel av vann, som utgjør $\frac{2}{3}$ av kroppen, spiller oksygen en essensiell rolle både i kroppens rammeverk og generelle funksjonalitet. Menneskekroppen har ikke anlegg for lagring av

1.2. SENTRALE PROSESSER OG TILSTANDER

betydelige mengder oksygen, så det dynamiske transportsystemet som utgjør respirasjonssystemet er livsviktig for å kunne håndtere de kontinuerlige endringene som skjer i kroppen [19].

Karbondioksid er en naturlig og essensiell bestanddel av luften. Gjennom plantenes fotosyntese omdannes karbondioksid og vann til organiske molekyler og livsnødvendig oksygen. Karbondioksid er viktig også for kroppen, ettersom pustefunksjonen automatisk reguleres basert på hvor mye karbondioksid som finnes i blodet til enhver tid. Likevel vil gassen ha en indirekte giftig effekt dersom det inntas for mye av den, eller dersom ikke nok karbondioksid skilles ut ved ekshalering. CO₂-molekyler binder seg nemlig lettere til Hb-molekyler enn hva O₂-molekyler gjør – dermed vil en opphopning av CO₂-molekyler resultere i at for lite oksygen bindes til hemoglobinet som fraktes rundt i blodet, og organene og cellene i kroppen får et potensielt skadelig underskudd av oksygen.

Omtrent $\frac{2}{3}$ av mengden karbondioksid som produseres i metabolismen transporteres i plasma i form av bikarbonat (HCO₃⁻). Øvrige CO₂-molekyler fraktes enten bundet til hemoglobin eller fritt i blodet [6].

Oksygenmetning og oksygeninnhold i blod

Oksygeninnholdet i blod er et mål på hvor stor mengde av oksygen som finnes i et blodvolum av en definert størrelse. I Norge er det vanlig å angi oksygenmengden i ml per 100 ml blodvolum. Oksygeninnholdet beregnes ut ifra mengden hemoglobin, hemoglobinet oksygenmetning og partialtrykk av oksygen i blodet. Verdiene for disse målestørrelsene hentes ut fra en enkel blodprøve.

Oksygenmetningen i blodet måles i prosent, og angir hvor stor andel av kapasiteten de røde blodlegemene har til å binde oksygen som til enhver tid utnyttes. Maksimal oksygenmetning er 100 %, men verdier mellom 95–100 % anses som normalt. Oksygenmetningen gjenspeiler ikke mengden oksygen som finnes i blodet.

1.2.4 Surhetsgrad

Surhetsgrad (pH) er et mål som indikerer i hvilken grad en løsning av et stoff i vann er sur eller basisk. Skalaen går fra 1 til 14, der verdier lavere enn 7 indikerer at løsningen er sur, mens verdier høyere enn 7 indikerer at

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

løsningen er basisk. En nøytral løsning har $\text{pH} = 7$. Blod er mildt basisk da normal gjennomsnittlig pH-verdi i plasma er på 7,4.

Indikasjoner på endringer i den ekstracellulære pH-verdien omfatter blant annet patologisk lunge- eller nyrefunksjon. Når en slik syre-base-forstyrrelse inntreffer vil kroppen få en reaksjon basert på blant annet årsaken til tilstanden, slik at en kompensatorisk mekanisme automatisk settes i gang.

1.2.5 Kroppens innebygde sensorer

Mennesket har fem sanseorganer og utallige sanseceller som hjelper kroppen med å opprettholde homeostasen og i mer alvorlige tilfeller signalisere at noe er galt. Det er i stor grad indre sensorer som hjelper kroppens reguleringsorganer med å gjøre hensynsmessige justeringer til enhver tid.

Nedenfor introduseres de mest sentrale sensorcellene som er tett forbundet med respirasjonssystemet og reguleringen av dette.

Kjemoreseptorer

Kjemoreseptorer er sensororganer som enten er sentrale eller perifere. I menneskekroppen finnes perifere kjemoreseptorer i form av carotis- og aortalegemer [27]. Arterielle kjemoreseptorer befinner seg i all hovedsak i disse legemene, som ligger ved siden av karotis-sinus og aorta. De reagerer på hypoksi, hyperkapni og acidose og stimulerer respirasjonen [21]. Oksygensensitiviteten til de perifere kjemoreseptorene relateres direkte til partialtrykket av oksygen, ikke oksygenmetningen eller -innholdet [26].

Carotislegemer oppfatter endringer i oksygennivået i arteriene. Som respons på endringene utløses reflekser i nevroner i hjernestammen som justerer ventilasjonen. Denne kompensasjonen er avgjørende for å opprettholde homeostasen dersom kroppen opplever hypoksemi. De fintfølede sensorene kan dessuten spille en essensiell rolle i alvorlige tilfeller av akutt hypoksi. Den sensoriske reaksjonen som hypoksi skaper i et carotislegeme avhenger av det generelle nivået av karbondioksid [27].

Aortalegemer har en lavere blodgjennomstrømning enn carotislegemer. Til forskjell fra carotislegemene er de sensitive for anemi³ og karbonmonok-

³Tilstand der antallet røde blodceller blir for lavt. Dette resulterer i for lite oksygenbærende hemoglobin.

1.2. SENTRALE PROSESSER OG TILSTANDER

sid⁴ [26].

Sentrale kjemoreseptorer hjelper til med å justere ventilasjonen og blodtrykket basert på variasjoner de oppfatter i karbondioksid- og hydrogenionenivå i hjernen. Reseptorene utgjør en del av det sentrale nervesystemet og befinner seg i hjernestammen, som knytter sammen ryggmargen og store hjernen [5]. Ved hypoksi vil de sentrale kjemoreseptorene faktisk dempe ventilasjonen, trolig ved å hemme det oksidative stoffskiftet i nervevevet [26].

Mekaniske reseptorer

Mekaniske reseptorer reagerer på mekanisk trykk eller forvrengning. Disse finnes som perifere reseptorer i huden, men også inne i kroppen. Baroreseptorer, eller trykkreseptorer, befinner seg i blodårene i alle virveldyr i form av nerveender som ikke er innkapslet. Disse sensorene oppfatter strekk i blodårene forårsaket av økt arteriestrykk og sender informasjon til sentralnervesystemet. Informasjonen relateres hovedsakelig til autonome reflekser og påvirker hjertets minuttvolum og justerer blodstrømningen.

Den tiende hjernenerven, *nervus vagus*, strekker seg ned langs halsen og til innvollsorganene. Nerven består av reseptorer som i utgangspunktet kan deles inn i to grupper: *slowly adapting receptors* og *rapidly adapting receptors*. Begge typene overvåker lungevolumet og dets endringsrate og avgir hemmende og aktiverende reflekser i henhold til målte verdier [2].

Røde blodceller

De røde blodcellene oppfatter deoksygenering av hemoglobinet, som videre er en indikator på det nødvendige nivået av oksygen lokalt. Basert på graden av deoksygenering frigjøres substanser som utvider blodårene, såkalte vasodilatorer. Slik er de røde blodcellene ikke bare viktige for frakt av oksygen og karbondioksid; de er også nødvendige for direkte regulering av blodtrykk [16].

Pacemaker-nevroner

I ryggmargen finnes nevroner som kan påvirke blodårene slik at de utvides eller trekkes sammen, eksempelvis for å kontrollere blodtrykk. Disse nevro-

⁴Kullos. Tar opp O₂-molekylenes plass på Hb-molekylet, og kan derfor være farlig selv ved lave konsentrasjoner.

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

nene er rostroventrolaterale (RVL) – det vil si at de befinner seg i øvre del av overkroppen og ligger plassert både langs sidene og på framsiden av ryggsøylen. Effekten de har på blodårene kalles vasomotorisk, og nevronene defineres derfor som RVL-spinale vasomotoriske nevrone. Tilstander som hypoksi og inntak av cyanid utløser reaksjoner i nevronene. Ettersom blodtrykket, og dermed arbeidet hjertet utfører, kan reguleres via denne mekanismen, kalles denne gruppen også for RVL-pacemaker-nevrone.

Undersøkelser gjennomført *in vitro*⁵ [32] av denne effekten stemmer overens med observasjoner gjort *in vivo*⁶ [31], hvor nevronene eksiteres av korte perioder av hypoksisk hypoksi eller kjemisk hypoksi induisert av selv minimal cyanideksponering. Responsen observert i membranen til hver av tilstandene er identisk, noe som tilsier at RVL-pacemaker-nevronene aktiveres av de samme mekanismene i begge tilfellene. Dette indikerer igjen at nevronene kan måle lokal oksygenkonsentrasjon og reagerer direkte på for lave nivåer av oksygeninnhold. Slik fungerer RVL-pacemaker-nevronene som sentrale oksygendetektorer.

1.3 Eksisterende modeller

Det finnes et bredt utvalg av modeller som til en større eller mindre grad representerer endringsforløpet av karbondioksid- og oksygenmengde i blodomløpet. De fleste er dog tilpasset spesielle forutsetninger eller modellert for å representere syntetiske prosesser som ikke tilsvarer menneskets normale blodstrømning. Likevel eksisterer modeller som potensielt kan videreutvikles og tilpasses målsetningen i denne oppgaven.

I 1965 publiserte H. T. Milhorn et al. [25] en artikkel som utleder en modell av det menneskelige respirasjonssystemet. I modellen deles sirkulasjonen inn i tre avdelinger som kontrolleres på ulike måter: alveolene, der gassutvekslingen foregår mellom lunger og blodomløp, samt kroppsvevet og hjernevevet. Bevegelse av blodvolum mellom avdelingene uttrykkes ved tidsforsinkelser.

Modellen beskriver endring i karbondioksid- og oksygenkonsentrasjoner i de ulike avdelingene, som i all hovedsak styres av den alveolære ventilasjonen, hjertets minuttvolum og forbrenningen i kroppen. Regulering av ventilasjonen basert på kjemoreseptorer i hjernestammen er inkorporert i

⁵I et prøveglass, eller i en annen form utenfor en celle.

⁶I en levende organisme.

1.4. MÅL MED OPPGAVEN

modelleringen. Mange antakelser og forutsetninger er definert og begrenser modellen til å gjelde for personer som befinner seg i ro.

G. S. Longobardo et al. [24] presenterte i 1966 en modell av menneskets respirasjonssystem som tar høyde for Cheyne-Stokes' respirasjon. Denne pusterytmen karakteriseres av perioder med apné⁷ og påfølgende hyperpné⁸ som repeteres jevnlig. Denne tilstanden er inkludert i modellen for å muliggjøre modellering av forekomsten av Cheyne-Stokes' respirasjon trigget av omstendigheter som ligner på tilfellene der den spesielle pusterytmen inntrer spontant. De spontane tilfellene forekommer blant annet dersom man beveger seg opp i store høyder eller etter hyperventilasjon.

Modellen deler respirasjonens kontrollsystem inn i det regulerte systemet og et kontrollorgan. De to systemkomponentene kommuniserer via blodsirkulasjonen. Det regulerte systemet omfatter reserver av karbondioksid og oksygen i lungene og i kroppsvevet. Gassmengdene uttrykkes ved partialtrykkene av henholdsvis karbondioksid og oksygen i arterielt og venøst blod.

En annen modell som inkorporerer Cheyne-Stokes' respirasjon ble definert av W. F. Fincham et al. [9] i 1983. Respirasjonssystemet deles også i denne modellen inn i et kontrollorgan og systemet det regulerer. Det kontrollerte systemet deles videre inn i lunger, kroppsvev, hjerne og cerebrospinalvæske. Massebalansen av karbondioksid og oksygen uttrykkes som funksjon av modellert minuttventilasjon, blodstrømning, metabolisme og påvirkning av sentrale reseptorer. Modellen omfatter elementer fra både [25] og [24], men er utvidet ved modellering av blant annet Hering-Breuer-refleks⁹ som forekommer mot slutten av hver innpust.

1.4 Mål med oppgaven

I denne masteroppgaven utforskes dynamiske sammenhenger i kroppen som ved optimal modellering kan gi en nøyaktig, rask og pålitelig indikasjon på hvor stor tilførsel av ekstra oksygen en pasient trenger til enhver tid. For å kunne oppnå dette er det nødvendig å få oversikt over hvilke prosesser i

⁷Opphold i respirasjonen grunnet midlertidig eller vedvarende stans av den respirasjonsmuskulære aktiviteten.

⁸Respirasjonsmønster som er raskere og dypere enn normalt.

⁹Refleks som trigges når strekkreseptorer forbundet med luftveiene registrerer overdreven utvidelse av lungeveggene. Dette hindrer overdreven oppblåsning av lungene ved inhalasjon av store luftmengder.

KAPITTEL 1. INTRODUKSJON

kroppen som påvirker stoffsammensetningen i blodstrømmen, samt å finne ut hvilke tilhørende variabler som har innvirkning på nøkkelparameterne.

Basert på disse sammenhengene kan forhåpentligvis andre verdier som er enklere å måle erstatte direkte måling av pH-, oksygen- og karbondioksidverdier og legge grunnlaget for et fortløpende verdiestimat. Nye måleteknikker og mer spesifiserte sensorer må med all sannsynlighet tas i bruk for å kunne gi den informasjonen som trengs, men disse kan ikke designes og utformes før man vet nøyaktig hvilke variabler det er nødvendig å måle mer eller mindre kontinuerlig, og hvor på eller i kroppen dette kan gjøres.

Ved hjelp av tilgjengelig litteratur, ressurser og reelle parameterverdier skal allerede eksisterende relevante modeller vurderes, justeres og optimaliseres for å kunne beregne medisinske verdier av interesse. Dette vil legge grunnlaget for senere videreutvikling av modellen til det stadiet der oksygentilførsel automatisk kan reguleres med utgangspunkt i disse verdiene på enkel, trygg og pålitelig måte.

1.5 Bidrag

Oppgaven bidrar med en matematisk modell som basert på blodgassvariasjoner ulike steder i kroppen beregner metning av oksygen og karbondioksid i det arterielle blodet. Slik modellen er definert på dette stadiet kan karbondioksid- og oksygenkonsentrasjoner styres til minst ett gitt sett av arbeidspunkter ved korrekt justering av oksygenkonsentrasjonen i inhalasjonsluften. En Simulink-modell som representerer den dynamiske modellen er under utarbeidelse.

Modellen har et godt potensiale for videreutvikling, samt tilpasning til spesifikke individer. Ved potensill utvikling av modellen vil den kunne resultere i et system som kan benyttes for regulering av tilført oksygen tilpasset det spesifikke behovet til en gitt pasient. Justeringen vil gjøres basert på de medisinske relevante verdiene som allerede beregnes i modellen.

Den samfunnsmessige nytteverdien sees for en spesifikk gruppe individer: Personer som benytter seg av oksygenterapi, hovedsakelig for behandling eller lindring av en respirasjonsslidelse, vil kunne erstatte manuell, unøyaktig justering av tilført oksygen med en strengt justert tilførsel basert på de relevante medisinske størrelsene som indikerer det faktiske behovet. Slik vil hverdagen for personer som lever med en respirasjonsslidelse kunne bli betydelig forbedret.

1.6 Disposisjon

En kortfattet oversikt over hva hvert kapittel presenterer gis i det følgende.

Kapittel 1 gir en introduksjon til problemstillingen og sentrale prosesser i kroppen knyttet til denne. Eksisterende modeller presenteres kort før oppgavens mål og bidrag presenteres.

Kapittel 2 gir en oversikt over utvalgt utstyr som benyttes ved oksygenterapi, samt en lungesykepleiers erfaringer om dagens tilbud av behandling.

Kapittel 3 presenterer ulike tilstander og endringer i kroppen som påvirker menneskets fysiske oppfattede oksygenbehov.

Kapittel 4 dekker prosesser og biologiske endringer som påvirker oksygenopptaket i kroppen.

Kapittel 5 presenterer metode for oppbygningen av den matematiske modellen som illustrerer variasjoner i karbondioksid og oksygen i blodbanen, den resulterende modellen, samt analyse av ulike komponenter.

Kapittel 6 presenterer konverteringen av den matematiske modellen til en ulineær tilstandsrommodell, linearisering av modellen og bestemmelse av den lineariserte modellens styrbarhet og observerbarhet. Metode, resultat og analyse av konverteringen er skilt ad.

Kapittel 7 omfatter diskusjon av aspekter ved den dynamiske modellen og det lineariserte systemet.

Kapittel 8 presenterer konklusjoner som er trukket i oppgaven.

Kapittel 9 presenterer anbefalte fokusområder for videre arbeid.

Kapittel 2

Kunstig regulering av oksygenmetning

Regulering av surstoff er en av de viktigste metodene for å justere oksygenmetning i blodet. Oksygentilførsel kan utføres på ulike måter, både når det gjelder typen surstoffbeholdere, regulering av dose og leveringsmetode til luftveiene. Ulike apparatur tilbys ved hver institusjon, og vurderes i henhold til pasientens tilstand, livsstil og behov.

Det finnes både invasive og ikke-invasive alternativer for oksygenterapi. Leveranseutstyr for oksygentilførsel som kun er i kontakt med utsiden av kroppen omfatter ulike varianter av ansikts- og nesemasker og har flere fordeler. Risikoen for irritasjon av slimhinner som resulterer i betennelse eller andre typer reaksjoner er eksempelvis mye lavere enn ved invasiv behandling. Invasivt utstyr innebærer bruk av en tube som føres inn i munnen, nesen eller gjennom en trakeostomi.

I dette kapitlet introduseres et relevant utvalg av utstyrstyper for oksygentilførsel for å gi et bilde av hvilket tilbud som finnes i dag. Ulike varianter benyttes til hjemmepleie og under sykehusopphold. Apparaturen, metodene og kommentarene som presenteres er basert på et intervju gjort med lunge-sykepleier Heidi Hareide ved St. Olavs Hospital i Trondheim.

2.1 Tilbud ved St. Olavs Hospital

Hareide jobber på Hjerte-lunge-senteret ved St. Olavs Hospital i Trondheim. Via medveileder Håkon Olav Leira kom jeg i kontakt med henne, og benyttet

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING

Tabell 2.1: Utstyr for hjemmeoksygenterapi som tilbys pasienter ved St. Olavs Hospital.

Utstyr	Brukstype	Funksjon	Oksygenflow (l/min)
Gassflaske	Bærbar	Dose	1,0–5,0
Termos med flytende oksygen	Bærbar	Kontinuerlig, dose	1,0–5,0
Reisekonsentrator (lettere transportabel konsentrator)	Bærbar, evt. med trillebag	Dose	1,0–6,0
Transportabel konsentrator	Transportabel	Kontinuerlig, dose, natt	0,5–2,0
LIV-kolbe	Transportabel	Kontinuerling	0,5–25,0
Stasjonær konsentrator	Stasjonær	Kontinuerlig	1,0–5,0

muligheten til å få et subjektivt syn på et utvalg av prosedyrer og utstyr som benyttes for oksygenterapi i dagens helsevesen. En grunnleggende oversikt over utstyret og deres primære egenskaper og applikasjonsområder finnes i tabell 2.1.

2.1.1 Utgifter og leverandører

Hovedleverandøren til St. Olavs Hospital er AGA AS, men utstyr bestilles også fra Invacare AS og Philips Norge AS. Avtalene om bruk av apparater og leverandører er gjort i et nasjonalt anbudsprosjekt der Helse Midt-Norge er med. Retningslinjer for langtids-oksygenterapi forbundet med bruk av denne typen utstyr er tilgjengelig på internett og blir utdelt til de respektive pasientene.

Utgiftene forbundet med bruk av utstyr for oksygentilførsel dekkes i stor grad av helseforetaket. Likevel kan det kreves at forbruksmateriellet som nesebrillekateter blir dekket av pasienten selv, dersom materiellet raskere forringes grunnet røyking eller det registreres et generelt ukritisk forbruk. En av de største kostnadsforskjellene relatert direkte til utstyrsbruk ser man i forbindelse med valget mellom stasjonært og bærbart utstyr; bærbare kolber som leveres ferdig oppfylte må bestilles med jevne mellomrom og medfører mindre, men hyppige utgifter, mens stasjonære tanker anskaffes én gang og

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL

er mer lønnsomme i et lengre tidsperspektiv. I et større perspektiv kan dette variere med eksempelvis lokasjon, ettersom frakt må inkluderes i de totale utgiftene. Økonomisk dekning av bil og sjåfør som må kjøre potensielt lange strekninger for å levere utstyr til pasienter utgjør en betydelig andel. Transport er i teorien mer lønnsomt dersom et større antall pasienter har behov for frakt av utstyr enn om kun én person er avhengig av denne ordningen.

2.1.2 Dosering av oksygen

Tilgjengelige doseringsfunksjoner varierer med oksygenutstyret og må velges basert på pasientens behov. Funksjonene som benyttes i Norge er kontinuerlig flow, dosefunksjon og nattfunksjon.

Kontinuerlig flow innebærer sammenhengende oksygentilførsel. Dette medfører rask tømming av oksygenbeholderen, slik at den må fylles ofte. Hyppig fylling medfører igjen økte kostnader. Kontinuerlig flow anbefales derfor spesielt for pasienter som ikke klarer å trigge dosering ved innpust.

Dosefunksjonen er tilgjengelig med apparater som leveres med en besparer. Bespareren kan være innebygd i termososen eller vedlagt separat. Dosering skjer kun ved innpust, slik at ingen oksygen går til spille mellom hver inhalering. Denne funksjonen medfører at en full beholder kan vare i eksempelvis 7–8 timer i motsetning til rundt 1,5 time ved kontinuerlig flow på 2 liter per minutt. Bruk av dosefunksjonen medfører dermed sjeldnere behov for fylling av beholderen.

Nattfunksjonen er tilpasset kroppens endrede behov for oksygen tilknyttet den naturlige senkede respirasjonen som forekommer ved søvn. Dette gir bedre utnyttelse av det tilførte oksygenet.

Regulatorer

Det finnes flere ulike typer regulatorer til utstyr som gir opptil 8 liter oksygen per minutt, men ved St. Olavs Hospital benyttes hovedsakelig EasyPulse5 fra AGA AS (se figur 2.1) som har en maksimumsgrense på 5 liter per minutt. Som alternativ brukes en pediatrik regulator fra Philips Norge AS til voksne i de tilfellene der surstoffbehovet er under 1 liter per minutt. Siden den i utgangspunktet er ment for barn kan den fininnstilles helt ned til 0,03 liter oksygen per minutt. Ved St. Olavs Hospital er nedre brukte grense likevel 0,25 liter per minutt for voksne brukere. Et fåtall pasienter kan ikke få tilført

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING



Figur 2.1: Regulatoren EasyPulse5. Hentet fra Precision Medical (2016): <http://www.precisionmedical.com/homecare/oxygen-conservers/easypulse5-oxygen-conserving-regulator>.

høyere dose, til tross for et uttrykt behov for mer oksygen – dette er som regel grunnet CO₂-retensjon.

CO₂-retensjon skiller respirasjonssvikt type II fra respirasjonssvikt type I¹. Tilstanden innebærer at pasienten ikke klarer å puste godt nok ut før vedkommende må puste inn igjen. Denne komplikasjonen medfører større fare ved oksygentilførsel enn i andre tilfeller, ettersom inntak av oksygen ut-over normal ventilasjon ikke stimulerer ekspirasjonsmekanismen. Dette kan i uheldige tilfeller føre til en så høy stigning av partialtrykk av karbondioksid at pasienten går inn i en CO₂-narkose.

Plombering av konsentratorer

Konsentratorene kan plomberes dersom legen ser behov for dette. På Inva-care sitt utstyr gjøres dette ved at en hylseformet gjenstand plasseres over

¹Respirasjonssvikt oppstår grunnet for lavt oksygeninnhold i blodet (hypoksemi). Ved respirasjonssvikt type II er blodets karbondioksidinnhold samtidig for høyt (hyperkapni). Ved respirasjonssvikt type I er det normalt eller for lavt karbondioksidinnhold i blodet (hypokapni).

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL

flow-regulatoren slik at doseringen ikke kan stilles inn av pasienten. Alternativt kan styrehjulet for kontinuerlig flow-innstilling fjernes og stangen limes fast for å sikre at ingenting kan endres på.

Tilfeller der plombering kan være nødvendig er frykt for potensielt farlig håndtering ved manuell regulering utført av pasienten; eksempelvis kan en pasient ønske å skru opp tilførselen av oksygen til et uforsvarlig nivå som kompensasjon for å ha gått uten apparatet over en kortere periode. Plombering fungerer ikke i oksygentanker som inneholder flytende oksygen eller på gassflasker.

2.1.3 Utstyr for leveranse til pasienten

Tilbehør til konsentratoren

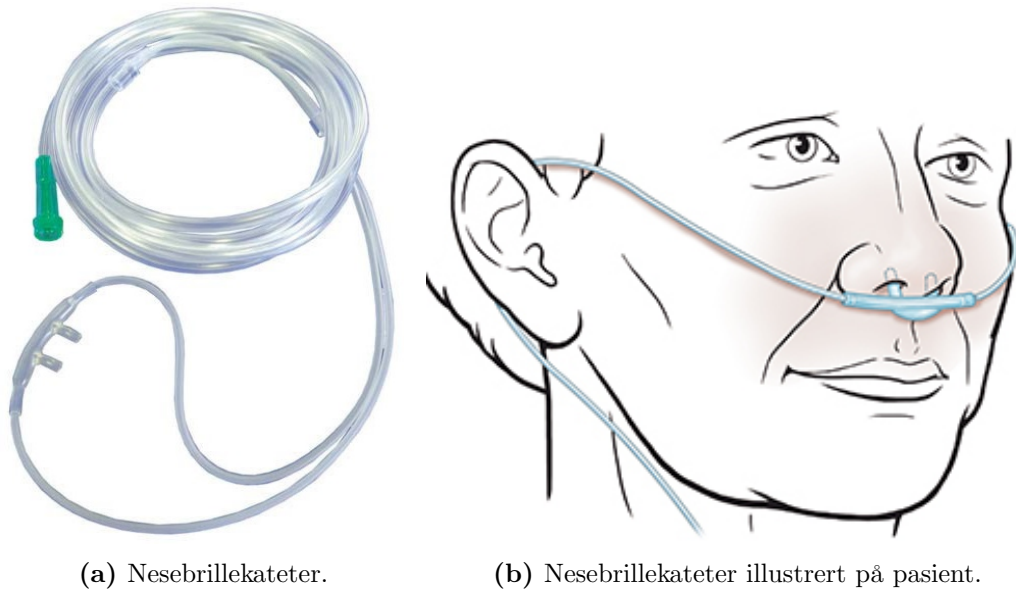
Den lange oksygenlangen som følger med den stasjonære konsentratoren kan være enten 7 eller 15 meter lang. Ved bruk av nesebrillekateter (se figur 2.2) øker den totale slangelengden med omtrent to meter. Slangelengden påvirker naturlig nok bevegelsesfriheten, og visse restriksjoner hindrer brukeren i å benytte det lengste alternativet. Dersom fuktighet tilføres med surstoffet fra en fukteflaske, må den korteste slangelengden tas i bruk for ikke å risikere at fuktigheten ikke når frem. I uheldige situasjoner kan den tilførte fuktigheten dessuten danne en vannlås. Tilført fuktighet er blant annet nødvendig i tilfeller der pasienten er avhengig av høy flow, samt dersom vedkommende har irritable slimhinner eller lett blør neseblod.

Ettersom kontinuerlig bruk av nesebrillekateter kan bli ubehagelig i lengden, finnes det masker i tre ulike størrelser som i all hovedsak benyttes for avlastning. Disse kalles Oxymask (se figur 2.3) og er ikke-invasive med et åpent design. Oxymask har opptil fem hull for å lette inntak av drikke og små matbiter. Konsentrert oksygen sendes inn gjennom en spesialdesignet, trekantformet utgangsport. Bruk av Oxymask krever kontinuerlig flow, og er derfor ikke et alternativ til eksempelvis Vagabond- og Impulse-kolbene med besparer.

2.1.4 Surstoffbeholdere

Ved St. Olavs Hospital benyttes ulike apparater i forbindelse med oksygenterapi, basert på pasientens behov og forutsetninger. Utenfor sykehuset er konsentratorer mest brukt, men de fleste pasienter har til enhver tid én

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING



Figur 2.2: Nesebrillekateter med bruksillustrasjon. (a) er hentet fra Compass Medical (2016): <http://www.compassmedical.com.my/respiratory-consumables/oxygen-nasal-cannula/>. (b) er hentet fra Vanderbilt Health (2016): <http://www.vanderbilthealth.com/includes/healthtopics/quizzes.php?ContentTypeId=3&ContentId=88805&Category=Quizzes&SubtopicId=8186§ion=quizzes>.

ekstra tilgjengelig oksygenkilde i tilfelle komplikasjoner skulle oppstå med hovedforsyningen. Valg av apparat baseres både på pasientens kjente oksygenbehov, aktivitetsmønster og evne til å håndtere utstyret. Sistnevnte faktor inkluderer tilgjengelig hjelp av pårørende hjemmefra dersom det skulle være nødvendig.

Dersom en pasient er interessert i å bruke en spesifikk apparattype blir en prøveperiode gjennomført. Da får pasienten ta med seg utstyret, samt en oksymetrimåler, hjem i noen dager. Oksymetrimåleren kan motivere pasienten til bruk av utstyret ved å vise forbedrede verdier under bruk i motsetning til dårligere verdier når utstyret kobles fra.

Videre presenteres utstyret som er tilgjengelig for pasienter ved St. Olavs Hospital, både under sykehusopphold og til privat bruk.

Gassflasker med oksygen

Gassflasker er ferdig påfylte trykkflasker som inneholder komprimert oksygen ved 200 bar (20 MPa). AGA AS – Linde Healthcare leverer to

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL



Figur 2.3: Oxymask: Maske til bruk for avlastning fra nesebrillekateter. Hentet fra OxyMask (2016): <http://www.thebetteroxygenmask.com/>.

varianter til St. Olavs Hospital: Vagabond og Impulse. Disse er bærbare kolbesystemer som tilbyr dosefunksjon eller en maksimal kontinuerlig flow på 2 liter per minutt. Når denne utløses ved innpust får pasienten tilført surstoff $\frac{1}{3}$ av inspirasjonsvarigheten. Innholdet i én kolbe varer i omtrent 2–3 timer ved kontinuerlig flow. Systemet leveres med tre gassflasker i en koffert som hver varer i omtrent 7 timer.

Pasientens finmotorikk er en avgjørende faktor for bruk av dette apparatet. Når gassflasken er tømt indikeres dette tydelig ved at en pil på apparatet peker på rødt. Regulatoren er konstruert slik at et undertrykk må slippes ut før den kan kobles fra. Ikke alle forstår eller klarer å huske at dette undertrykket skapes og må lettes på før regulatoren kan fjernes fra apparatet. Det hender også at pasienter benytter seg av redskaper som skader regulatoren for å adskille de to utstyrsdelene.

Tanker med flytende oksygen

Oksygentanker som inneholder flytende oksygen er stasjonære enheter som kan brukes både i hjemmet og på sykehuset. Det flytende oksygenet kan leveres direkte fra tanken via en lang oksygenslange, eventuelt fylles det over på termos for bruk. AGA AS leverer tanker og termos for ulike merker til hjemmebruk og bruk på sykehuset. Merkene inkluderer blant annet Liberator (se figur 2.4), Companion og Helios (se figur 2.5). Termosene kan bæres med pasienten i tilpasset ryggsekk eller skulderveske, eventuelt fraktes på en trille. Tankene er praktiske både med tanke på lang bruksvarighet og redusert lydnivå. 1 liter flytende oksygen tilsvarer 850 liter i gassform. Grunnet den lave temperaturen på -183 °C er det fare for frostskafer dersom apparatet

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING



Figur 2.4: Stasjonære tanker med flytende oksygen av merket Liberator. Hentet fra Chart (2016): <http://www.chartindustries.com/Respiratory-Healthcare/Liquid-Oxygen-Systems/Reservoirs/Liberator-Reservoirs>.

ikke behandles korrekt².

Overføring fra tanken til bærbare beholdere foregår enten fra toppen av tanken eller fra siden. Ved overføring fra toppen må den som håndterer utstyret klare å stå oppreist over apparatet. Sidefyll gjør det mulig for eksempelvis rullestolbrukere å fylle beholdere uten assistanse. Den lave temperaturen og tilstandsfasen til innholdet utgjør et faremoment for omgivelsene. Dersom tanken velter, vil væske flyte utover gulvoverflaten og gjøre skade på det den kommer i kontakt med før temperaturøkningen fordamper væsken til gassform. Dette gir viktige begrensninger med hensyn på hvilken gruppe pasienter som er skikket for denne typen utstyr. Oksygenflyten har et relativt stort spenn da det kan justeres til å gi mellom 0,25 og 15 liter oksygen per minutt.

LIV-kolber

Oksygenterapi ved bruk av flytende oksygen kan ikke brukes av alle: Potensiell feilhåndtering og svekkede kognitive evner som medfører fare for pasientskade impliserer at alternativt utstyr bør benyttes. Andre pasienter

²En temperatur på -183 °C hindrer at oksygenet går over i gassform inne i tanken.

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL



(a) Termos av merket Companion.

(b) Termos av merket Helios.

Figur 2.5: Termoser med flytende oksygen som fylles opp fra oksygentanker. (a) er hentet fra Chart (2016): <http://www.chartindustries.com/Respiratory-Healthcare/Liquid-Oxygen-Systems/Portables/Companion-Portables>. (b) er hentet fra Pinnacle MedSource (2016): <http://www.pinnaclemedsource.com/products/2505>.

klarer ikke å trigge dosefunksjonen til Vagabond- eller Impulse-kolbene. I disse tilfellene benyttes LIV-kolber. Disse brukes i all hovedsak inne på St. Olavs Hospital, ettersom de respektive brukerne gjerne er i en forfatning der sykehusopphold kreves. De kan også benyttes i hjemmet, men dette forekommer sjelden. LIV-kolbene gir kontinuerlig flow som eneste doseringsalternativ – dette medfører at de må fylles ofte og dermed ikke er ideelle økonomisk sett. Videre er de store og tunge, og er derfor upraktiske for pasientene.

Stasjonær konsentrator

Den stasjonære konsentratoren er ment til bruk i hjemmet. Konsentratoren står på hjul, noe som gjør den lettere å flytte på dersom det skulle være nødvendig. Konsentratoren trekker inn romluft gjennom et filter som må støvsuges og vaskes én gang i uka. Problemer kan oppstå under tilbakeplasseringen av filteret og dets beskyttelse. Konsentratorer har generelt sett en tilfredsstillende ytelse, men er enten unødvendig tunge eller støyende. Noen typer konsentratorer er fysisk isolert for å skjerme brukeren for støy, men dette gjør konsentratoren tyngre. En konsentrator som ikke er isolert vil

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING



(a) Stasjonær konsentrator: PerfectO2.

(b) Fyllesystem av merket Homefill II.

Figur 2.6: Stasjonær konsentrator og tilhørende fyllesystem. (a) er hentet fra Invacare (2016): http://www.invacare.com/cgi-bin/imhqprd/inv_catalog/prod_cat_detail.jsp?prodID=IRC5P02V. (b) er hentet fra Invacare (2016): http://www.invacare.com/cgi-bin/imhqprd/inv_catalog/prod_cat_detail.jsp?prodID=IRC5P02V.

derimot ha en lavere vekt, men også lage kontinuerlig mye lyd.

Ved St. Olavs Hospital tilbys pasientene PerfectO2 (se figur 2.6a) og Platinum 9 fra Invacare AS. Konsentratorene kan være nye eller resirkulerte fra pasienter som ikke lenger har behov for surstofftilførsel. Per dags dato trekker PerfectO2 omtrent like mange watt som fire gjennomsnittlige lyspærer og kan gi maksimalt 5 liter oksygen per minutt. Platinum 9 skal i følge produktspesifikasjonen kunne gi opptil 9 liter per minutt. Noen tester har likevel påvist at det ikke har vært mulig å oppnå mer enn 8,5 liter per minutt med denne konsentratoren – dette understreker kvalitetsusikkerheten i denne typen utstyr. Oksygenprosenten sjekkes hver gang konsentratoren slås på, og følges opp så lenge apparatet er påslått. En alarm utløses dersom lav oksygenprosent eller en teknisk feil oppdages. Invacare AS leverer også Homefill II; et fyllesystem som lar pasienten overføre konsentrert surstoff over på bærbare beholdere (se figur 2.6b). Systemet festes til konsentratoren på oversiden.

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL

Transportabel konsentrator

Når en pasient skal ut og reise med ulike transportmidler, må den stasjonære konsentratoren midlertidig byttes ut med en transportabel eller en bærbar konsentrator. Den transportable konsentratoren har, som den stasjonære, også problemer med støy. Enkelte konsentratorer, eksempelvis de typene som benyttes ved St. Olavs Hospital, har kort batterilevetid. De kan dog lades under bruk – eventuelt kan to eller flere oppladbare sett med batterier benyttes alternerende. Ved St. Olavs Hospital brukes SimplyGo fra Philips Norge AS (se figur 2.7). Konsentratoren kan innstilles til dose-, natt- eller kontinuerlig flow-funksjon basert på det opplevde behovet til pasienten. SimplyGo veier 4,5 kg og blir levert med bæreseske. Varianten SimplyGo Mini er designet til bruk ved aktivitet, men denne har enda ikke blitt utprøvd ved St. Olavs Hospital.

Reisekonsentrator

En reisekonsentrator er det mest praktiske alternativet å bruke under fysisk aktivitet, men kan også benyttes til stasjonært bruk. Reisekonsentratoren er en lettere variant av den transportable konsentratoren, og disse skilles fra hverandre på sykehuset nettopp grunnet vektforskjellen. Til tross for at designet er basert på at pasienten enkelt skal kunne være i bevegelse, er den tung å bære med seg i lengden. Konsentratoren går på batteri, og alt utstyret fraktes i en tilhørende sekk (se figur 2.8). Reisekonsentratoren er godkjent som håndbagasje på fly.

De variantene som benyttes ved St. Olavs Hospital er Inogen One G2 fra AGA AS, samt den mindre versjonen, G3 (se figur 2.9). Reisekonsentratorene veier henholdsvis 3,3 kg og 2,2 kg, og har henholdsvis seks og fire ulike innstillinger for oksygenflyt. Hvert innstillingsnivå kan gi tilnærmet 1 liter per minutt mer enn nivået under, men dette er ikke garantert og må derfor testes. Begge variantene er antatt å holde i fem år før utstyrsdeler utover filter og tilbehør må byttes. En begrensende faktor for reisekonsentratorer er manglende mulighet til å endre funksjon – kun dosefunksjon er tilgjengelig. Doseringen må trigges ved innpust, men ikke alle pasienter har god nok innpust til å klare dette. Denne gruppen pasienter omfatter blant annet munnpuistere.

I utgangspunktet må potensielle pasienter utfylle visse kriterier knyttet til behov for å kunne ta i bruk en reisekonsentrator. Kravet som stilles er at vedkommende må ta i bruk oksygentilførsel 16–18 timer eller mer

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING



(a) Transportabel konsentrator: SimplyGo.

(b) Tralleoppsett for SimplyGo.

Figur 2.7: Transportabel konsentrator og tilhørende tralleoppsett. (a) er hentet fra Royal Philips (2016): <http://www.usa.philips.com/healthcare/product/HC1068987/simplygo-portable-oxygen-concentrator>. (b) er hentet fra Royal Philips (2016): <http://www.philips.com/a-w/about/news/archive/standard/news/press/2012/07112012-SimplyGo-FAA-approval.html>.

2.1. TILBUD VED ST. OLAVS HOSPITAL



Figur 2.8: Sekk tilpasset reisekonsentrator. Hentet fra OxyPoint (2016): <http://www.oxypoint.com/accessori-inogen-one-g3/96-backpack-for-inogen-one-g3.html>.

daglig. Ett unntak kan likevel gjøre en pasient med kortere dagsforbruk til en gyldig kandidat: Dersom et generelt aktivt liv medfører så hyppig utskiftning av kolber at det er mer økonomisk gunstig for helseforetaket at pasienten benytter en reisekonsentrator, vil denne bli valgt. I dette tilfellet er bruk av reisekonsentrator også mer gunstig for pasienten selv.

Alle de tre typene konsentratorer tar inn romluft. I luften finnes det naturlig omtrent 21 % surstoff. Inne i konsentratoren filtreres nitrogen og andre gasser fra luften før den sendes inn i slangen. På denne måten er man garantert en viss oksygenmetning i den tilførte gassblandingen. Ved 2 liter per minutt får man tilført 93 ± 3 % rent surstoff – denne prosentandelen kan synke med økende oksygenflow.



(a) Reisekonsentrator: Inogen One G2. (b) Reisekonsentrator: Inogen One G3.

Figur 2.9: Reisekonsentratorer. (a) og (b) er hentet fra Inogen (2016): <http://www.inogen.com/products/inogen-oxygen-concentrators/>.

2.2 Annet utstyr

Det finnes andre typer utstyr som per idag ikke benyttes ved St. Olavs Hospital. Det mest kjente er kanskje kateteret som føres inn i luftrøret gjennom et hull foran på halsen som kirurgisk skapes med en trakeotomi. Metoden er mest brukt i USA idag; Hareide selv har ikke sett dette brukt i Trondheim på ti år. Slangen kan til en viss grad skjules av eller være integrert i et smykke, eventuelt klesplagg, og er på den måten blant de mindre sjenerende metodene for oksygentilførsel. Kateteret og kanylen må renses minst to ganger i døgnet, avhengig av eksempelvis slimproduksjon i luftrøret. Dette kan oppleves ubehagelig for pasienten eller de pårørende, men de fleste som er komfortable med situasjonen rapporterer at de er veldig fornøyde med løsningen. Dessverre oppstår det lett infeksjon eller irritasjon ved innsnittet i halsen, som videre kan føre til at pasienten hoster opp minitrachen³. Der- som dette skjer må minitrachen tilbakeplasseres i løpet av kort tid, enten av pasienten selv eller ved hjelp fra pårørende.

Det har også blitt gjort flere forsøk på å skjule slangen til nesekateteret. I en periode ble noen pasienter tilbudt pannebånd som skjulte kateteret. Kateteret var kun synlig mellom den nedre kanten av pannebåndet og nese-

³Den tynne tuben som føres ned i luftrøret.

2.3. EN LUNGESYKEPLEIER FORTELLER

borene. Denne løsningen viste seg å ikke være noen suksess. En mer populær variant er Oxy-View, som har slangen integrert i brillerammen på tilsynelatende vanlige briller. Kateteret synes dermed kun mellom neseputene og neseborene. Alle oksygenpasienter ved St. Olavs Hospital blir informert om Oxy-View, men kun 5–6 personer bruker dem idag. Pasientene må betale for dette utstyret selv.

OxyArm benytter samme system som Oxymask for oksygenleveranse, men har et mindre sjenerende omfang. Utstyret som festes på personen ligner på et enkelt headset og består av en bøyle som går over hodet fra øre til øre, samt en slags arm som er festet ved det ene øret og kan føres ned til munnen. Denne metoden er ment som avlastning fra andre typer oksygentilførsel og er for lengst tatt i bruk i blant annet USA. I Trondheim har OxyArm inntil for kort tid siden vært i testfasen. Hittil er erfaringen at oksygenmetningen er lavere ved bruk av dette apparatet sett i forhold til nesebrillekateteret. OxyArm har blitt testet på fire våkne pasienter ved St. Olavs Hospital, men blir etter endt testperiode ikke tilbudt som alternativ til oksygenterapi.

2.3 En lungesykepleier forteller

Basert på 20 år som lungesykepleier har Heidi Hareide tilegnet seg erfaringer, personlige synspunkter og refleksjoner om oksygenterapi. Disse presenteres i dette delkapittelet.

2.3.1 Forberedelse og oppfølging

I forbindelse med tildeling av utstyr signerer pasienten på at vedkommende ikke akter å røyke, samt at røyking ikke har forekommet i løpet av de siste tre månedene før behandlingen starter. Bekymringene relatert til røyking inkluderer både den reduserte effekten av oksygenbehandlingen og den økte brannfaren som er forbundet med kombinasjonen av røyk og oksygen. Til tross for løftet som avgis er det flere som likevel fortsetter å røyke. I Tromsø har det i løpet av de siste årene blitt registrert ett dødsfall der årsaken ble funnet å være reaksjon mellom oksygen og røyk.

Alle pasienter får utfyllende informasjon, både muntlig og skriftlig, om både utstyret og oksygenterapi generelt. Det oppstår likevel ofte situasjoner der blant annet grenser for dosering ikke overholdes, enten grunnet forglemelse eller fordi informasjonen ikke ble forstått i utgangspunktet. Pasienten

KAPITTEL 2. KUNSTIG REGULERING AV OKSYGENMETNING

innkalles som regel til oppfølging i løpet av de første tre månedene. Etter dette skal vedkommende inn til kontroll minst én gang per år. Noen få utsetter likevel kontrolltiden sin i opptil et halvt år, noe som ikke er heldig med tanke på hvor mye sykdomsbildet og oksygenbehovet kan ha endret seg i løpet av kun 12 måneder.

2.3.2 Reaksjoner til pasienter og pårørende

Pasienter og pårørende kan ha varierende holdninger til utstyret som er tilgjengelig for oksygentilførsel. Reaksjonene spenner fra å være aksepterende og positive til fullstendig opposisjon mot apparaturen. Noen pasienter kvier seg mot å vise seg utenfor huset med utstyret og holder seg mye inne – andre lar utstyret bli hjemme dersom de har et kort ærend utenfor huset. Det å akseptere at utstyret har blitt en del av vedkommendes hverdag er ikke i alle tilfeller enkelt, eller i det hele tatt mulig. Motivasjon for bruk av nødvendig utstyr er derfor essensielt, både fra pårørende og fra det medisinske personellet.

Etter at en pasient har fått anbefalt oksygenterapi som behandlingsform og er lite motivert, får vedkommende et helt års betenkningstid før henvisningen utløper og eventuelt må fornyes. De som i utgangspunktet er negative til å ta i bruk utstyr for oksygentilførsel anbefales og motiveres til å prøve det ut i to måneder før de tar sin endelige avgjørelse. I prøveperioden blir det foreslått at utstyret benyttes i kortere tid om gangen, eksempelvis kun om natten, eller kun innendørs. Ved vanlig bruk er det anbefalt å få tilført ekstra oksygen minst 16–18 timer i døgnet. Hovedandelen av pasientene opplever bedring i hverdagen og ser nytten av å kunne ta i bruk utstyret, og de færreste leverer tilbake apparatet.

2.3.3 Refleksjoner som lungesykepleier

Hareide synes at dagens tilbud av utstyr for oksygentilførsel ikke er helt optimalt. Hun er blant annet skeptisk til den opplevde kvaliteten, som kan være avvikende fra produktspesifikasjonen; eksempelvis en lavere opplevd oksygenflow enn hva som blir lovet. Spesielt grunnet disse avvikene er det viktig å utføre jevnlig kontroller av utstyret. Alle deler som ikke anses som forbruksvarer, resirkuleres.

Utover kvalitetsusikkerheten på enkelte produkter er det vanskelig å finne et apparat tilpasset utebruk som kan dekke behov som overstiger 5 liter

2.3. EN LUNGESYKEPLEIER FORTELLER

per minutt til pasienter som av ulike årsaker ikke kan få tilført oksygen i flytende form. Videre får hun stadig tilbakemelding på at deler av utstyret oppleves skjemmende. Eksempelvis kommenteres slangefargen på nesebrillekateteret, som kun er tilgjengelig i fargeløs, sterk grønn eller sterk blå. Ønsket er å ha mulighet til å bruke et øre-/nesekateter som kun strekker seg over én side av ansiktet og har en tilpasset hudfarge.

Det å reise som pasient med behov for oksygentilførsel kan by på utfordringer. Hareide mener at utviklingen går sakte i forhold til annet teknisk utstyr. Den viktigste begrensningen til selve apparatene er maksimal oksygenflow. Reisetiden er i tillegg avgjørende for utstyrmengden som må medbringes. Jo lengre reisen strekkes ut i tid, desto flere batterier må man ha med seg. Disse tar opp både plass og vekt og kan vanskeliggjøre bæringen.

Ulike båt- og flyselskaper har forskjellige regler for hvilken type utstyr og antall kolber det er lov til å ta med seg ombord. Innenfor Norges grenser må dessuten pasienten som oftest betale selv for leie av annet utstyr enn de opprinnelig har – eksempelvis reisekonsentrator. Under utenlandsreiser dekkes derimot leie av slikt utstyr av Helfo.

Sett bort ifra de praktiske begrensningene og utfordringene som behovet for ekstra tilført oksygen medfører, kan dessuten apparaturen misbrukes. Det er svært få kjente tilfeller der ukorrekt bruk av utstyret har forårsaket livstruende hendelser, men det er like fullt et faremoment som må tas hensyn til.

I det store og hele er oppfølging av pasienten og bruk av rett utstyr til rett person, samt en positiv innstilling hos pasient og pårørende, nøkkelen til vellykket behandling.

Kapittel 3

Faktorer som påvirker oksygenbehovet

En persons oksygenbehov varierer med den fysiologiske tilstanden. Ulike respirasjonsmønstre inntreffer når man sover, slapper av, trener eller reagerer på hendelser grunnet det endrede behovet for oksygenmetning i blodet [26]. Videre avhenger oksygenbehovet av om en person er frisk eller syk. En frisk person holdes ikke bare i live, men klarer å opprettholde homeostase og et rytmisk og behagelig respirasjonsmønster ved å utnytte oksygenet som finnes naturlig i luften.

I patologiske tilstander, eller i tilfeller der avvik i oksygenopptak av andre grunner oppstår, er ikke lenger oksygentilførselen til cellene stor nok til å dekke behovet. Da forstyrres mekanismer i kroppen slik at de ikke fungerer slik de skal, og dette registreres ofte fysisk av pasienten ved symptomer som forekommer i en mer eller mindre alvorlig grad som respons på avviket.

I de følgende delkapitlene presenteres ulike faktorer som har en direkte innvirkning på pasientens oksygenbehov.

3.1 Aktivitetsnivå

3.1.1 Behovet for å bevege musklene

På et generelt grunnlag kan oksygenbehovet i høy grad assosieres med det behovet man har for å bevege musklene. Aktivitet i musklene har som regel en direkte forbindelse med personens aktivitetsnivå. Energien som dannes

KAPITTEL 3. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENBEHOVET

ved hjelp av oksygenet er i all hovedsak nødvendig for utførelsen av muskelsammentrekningsprosesser. Oksygenet sin oppgave i metabolismen er fosforylering av nukleidsyrer – et essensielt steg i prosessen av ATP-produksjon.

3.1.2 Metabolismen i musklene

Både anaerob og aerob forbrenning forekommer i musklene. I hvilken grad og innen hvilket tidsintervall hver av typene inntreffer avhenger av hvor kraftig anstrengelsen er.

Ved lett arbeid vil forbrenningen initielt være rent anaerob. Etter tilnærmet 1 minutt inntreffer også aerob energiproduksjon. Forholdet mellom anaerobt og aerobt bidrag varierer gradvis over tid. Forbrenningen vil være 100 % aerob 1–2 minutter etter påbegynt anstrengelse. Behovet for ekstra oksygen øker dermed raskt når man er i aktivitet, selv dersom det ikke er spesielt krevende.

Ved hardt arbeid vil den resulterende energiproduksjonen være en kombinasjon av aerob og anaerob forbrenning. Graden av anaerob produksjon bestemmes av arteriell hypoksi og begrensninger som finnes i muskelblodstrømmen. Eksempelvis har hjertet en maksimumsgrense for hvor raskt det kan pumpe blod, samt hvor stort blodvolum som kan pumpes ut for hvert slag.

3.1.3 Hjertefunksjon

Hjertefunksjonen defineres intuitivt basert på hjertefrekvensen og styrken til hvert hjerteslag. Hjertefrekvensen kan måles direkte fra pulsrekvensen, og varierer med aktivitetsnivå. Et sterkere hjerteslag vil pumpe ut mer blod, og i så måte resultere i et større slagvolum – den mengden blod som pumpes ut av hjertet ved én sammentrekning. Hos et voksent menneske som ikke er i aktivitet er det normale slagvolumet tilnærmet lik 60 ml.

Ved lett arbeid vil pulsen stige fra hvilepuls til en steady state¹ i løpet av en periode på 5–10 minutter. Hvilket pulsnivå som tilsvarer steady state avhenger av den aktuelle belastningen. Dersom arbeidet blir for tungt, vil pulsen aldri nå et stabilt nivå, og arbeidet føles utmattende.

Slagvolumet øker 20–30 % ved anstrengelse. Når maksimal belastning er nådd, vil hjertefrekvensen være så høy at hjertet ikke lenger rekker å fylles

¹Stabil tilstand.

3.2. AVVIKENDE OKSYGENOPPTAK

opp med blod før neste utpumping. Som resultat vil slagvolumet minke noe mot slutten av pulsøkningen.

3.1.4 Oksygenopptak under fysisk aktivitet

Variasjoner i oksygenopptaket under anstrengelse har et relativt likt tidsforløp som endringene i metabolismen. Ved lett arbeid øker oksygenopptaket gradvis inntil det har nådd en steady-state-verdi i løpet av 3–5 minutter.

Selv om kroppen i utgangspunktet ikke er konstruert for å kunne oppbevare oksygen i betydelige mengder, kan O_2 -molekyler bundet til myoglobin benyttes som et slags reservoar. Inntil oksygenopptaket har nådd et stabilt nivå, vil musklene utnytte små oksygenreserver fra myoglobin for å få tilført den energien som kreves av den aktuelle belastningen, i tillegg til oksygenet som tilføres fra hemoglobinet.

Oksygenopptaket øker og minker lineært med hjertefrekvensen. Sammenhengen har en naturlig forklaring i forbindelse med oksygentilførsel til cellene: behovet for økt tilførsel kan dekkes kun dersom endringen i oksygenopptak resulterer i en opprettholdt oksygentilførsel per volum ved økt hjertefrekvens.

3.2 Avvikende oksygenopptak

Justering av oksygentilførsel er et tiltak som iverksettes i tilfeller der oksygenopptaket ikke oppleves som tilstrekkelig. Årsaksbestemmelse er et essensielt steg i utredningen av passende behandlingsmetode og kan grovt sett deles inn i følgende kategorier:

- Luften når ikke tilstrekkelig dypt i lungene
- Det er avvik i oksygenopptaket eller -dissosiasjonen i blodet
- Energiforbruket kan endres drastisk og momentant

Mange tilfeller som inngår i disse kategoriene forårsakes av ulike respirasjonslidelser.

Selv om oksygenmangel er det problemet som oppstår oftest, er det også mulig å få tilført for mye. Høye oksygendoser kan være giftig for blant annet hjernen og lungene [20].

3.3 KOLS og andre respirasjonsslidelser

KOLS svekker den autonome justeringen som hos en lungefrisk person regulerer den mengden luft som til enhver tid beveger seg mellom lungene og blodet via alveolene. Maksimal oppnåelig hastighet for inn- og utpust reduseres og lungevolumet minsker. Dette medfører risiko for verken å få pustet inn nok oksygen eller å få pustet ut nok karbondioksid. Selv om kroppen er avhengig av å få dekket oksygenbehovet, er det utslippet av karbondioksid som er den viktigste faktoren ettersom opphopning av denne gassen i respirasjonssyklusen og blodomløpet er farlig.

Mange som lever med en respirasjonsslidelse får ikke nok oksygen levert til blodstrømmen. Mengden tilført oksygen kan relativt enkelt korrigeres ved oksygenterapi, men økt oksygentilførsel kan i verste fall forverre opphopningen av karbondioksid i blodet. Denne effekten utløses når en tilfredsstillende mengde oksygen blir tilført uten at pasienten føler en trang til å øke respirasjonen. En slik situasjon resulterer i at behovet for å puste ut større luftmengder ikke stimuleres, og konsentrasjonen av karbondioksid fortsetter å øke.

3.3.1 Hypoksemi og hypoksi

Hypoksemi angir et for lavt oksygeninnhold i det arterielle blodet. Den utløsende årsaken til at hypoksemi oppstår er ofte et sterkt redusert oksygenpartialtrykk ($P_{O_2} < 8,0$ kPa [19]). Underliggende årsaker til hypoksemi inkluderer blant annet nedsatt evne til normal respirasjon og vevsykdommer i lungene.

Dersom vevet ikke får tilført nok oksygen, opplever kroppen oksygenmangel. Denne tilstanden betegnes hypoksi, og forekommer ofte lokalt. Organer og vev med stort oksygenbehov, eksempelvis hjernen, er mest utsatt. Hypoksi kan være akutt eller kronisk, og er typisk forbundet med en respirasjonsslidelse [11]. Hypoksemi er hovedårsaken til hypoksi [28].

Kapittel 4

Faktorer som påvirker oksygenopptaket

Ved å identifisere de fysiologiske endringene som medfører avvik i normal oksygenflyt i respirasjonssystemet, er det enklere å definere hvilke faktorer som har størst betydning for å opprettholde homeostasen. De fysiologiske prosessene og variablene som har tilknytning til regulering i blodomløpet presenteres i de følgende delkapitlene.

4.1 Ventilasjon

Gjennom respirasjonen tilføres kroppen oksygen, mens avfallsstoffer i form av karbondioksid og vanndamp føres ut av systemet. Ventilasjonen styres hovedsakelig av det alveolære partialtrykket av karbondioksid og beskrives ofte ved den alveolære ventilasjonsligningen:

$$\dot{V}_A = \frac{\text{CO}_2\text{-produksjon} \cdot k}{P_{A\text{CO}_2}}, \quad (4.1)$$

der \dot{V}_A er den alveolære ventilasjonen, $\text{CO}_2\text{-produksjon}$ er karbondioksidvolumet produsert i forbrenningen, $P_{A\text{CO}_2}$ er partialtrykket av karbondioksid i alveolene og k er en tilpasset konstant. Lign. (4.1) gjelder under normale forhold der inhalasjonsluften er fri for karbondioksid.

Komponenten $\text{CO}_2\text{-produksjon}$ kan alternativt substitueres med ekshalert karbondioksidvolum, ettersom ligningen er gyldig for situasjoner der det

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET

er antatt at all produsert karbondioksid ekshaleres. I steady state er produksjonen konstant – dette medfører at alveolær ventilasjon og karbondioksidproduksjon er antatt omvendt proporsjonale størrelser.

4.2 Hemoglobin som oksygentransportør

Hemoglobinet sørger hovedsakelig for frakting av oksygen fra alveolene og ut i vevet, samt karbondioksid fra kroppen og hjernen tilbake til alveolene. Transporten av begge gassene påvirkes av og illustreres ved ulike faktorer og prosesser. Disse angis i dette delkapittelet.

4.2.1 Hemoglobinet oksygenaffinitet

Affinitet angir bindingsenergien forbundet med reaksjonen mellom proteiner som dannes i kroppen og stoffer som ikke har kroppslig opphav. Proteinene defineres som antistoffer og de fremmede stoffene som antigener. I prosessen beskrevet her er hemoglobin antistoffet og oksygen antigenet. Affiniteten beskriver hvor enkelt hemoglobinet binder til seg oksygen og uttrykkes ved partialtrykket P_{50} . P_{50} angir det partialtrykket av oksygen som er nødvendig for å mette et spesifikt hemoglobinvolum 50 % med oksygen.

Gassutvekslingen starter i kontaktflaten mellom alveolene og blodstrømmen, der O_2 -molekyler tas opp i blodet før de bindes til hemoglobin. Den sistnevnte prosessen er kjent som oksygenering. Oksygenholdige Hb-molekyler kalles oksyhemoglobin og utgjør 94–100 % av den totale mengden hemoglobin som finnes i arteriene. Hemoglobinet affinitet for oksygen påvirkes av flere faktorer; disse inkluderer temperatur, pH, partialtrykk av karbondioksid og konsentrasjon av organiske fosfater som 2,3-DPG i blodcellene.

Når karbondioksid beveger seg inn i vevskapillærene minker oksygenaffiniteten, slik at oksygenfrigjøring fremmes. Utstrømning av karbondioksid fra lungekapillærene til alveolene øker derimot oksygenaffiniteten og forsterker hemoglobinet evne til oksygenbinding [16].

Hemoglobinet evne til oksygenbinding kan i visse tilfeller reduseres. En viktig grunn til at dette skjer er inhalasjon av karbonmonoksid. Den nødvendige mengden oksygen klarer ikke lenger å binde seg til Hb-molekylene, da hemoglobinet CO-affinitet er 250 ganger større enn affiniteten for oksygen. Hypoksi er et vanlig utfall etter inhalasjon av karbonmonoksid, der hjertet

4.2. HEMOGLOBIN SOM OKSYGENTRANSPORTØR

og ventilasjonen ikke stimuleres til tross for at partialtrykket av oksygen måles til å ha normal verdi.

Bohr-effekten

Selv om det er endringer i pH-verdien som er mest avgjørende for karbondioksids påvirkning av oksygenaffinitet, kan karbondioksid også utgjøre en forskjell på oksygenaffiniteten ved en konstant pH. Bohr-effekten beskriver påvirkningen som pH kombinert med karbondioksid har på hemoglobins oksygenaffinitet [16].

Et pH-fall i blodsløpet gjør at surhetsgraden i vevsblodet synker. Slik forsurening fremmer frigjøring av oksygen og forskyver derfor ODC mot høyre (se figur 4.1). Dette fenomenet er kjent som Bohr-effekten, som uttrykker mengden frigjort oksygen i prosent. Lave verdier for oksygenpartialtrykk legger grunnlaget for en sterkere Bohr-effekt enn høye [19].

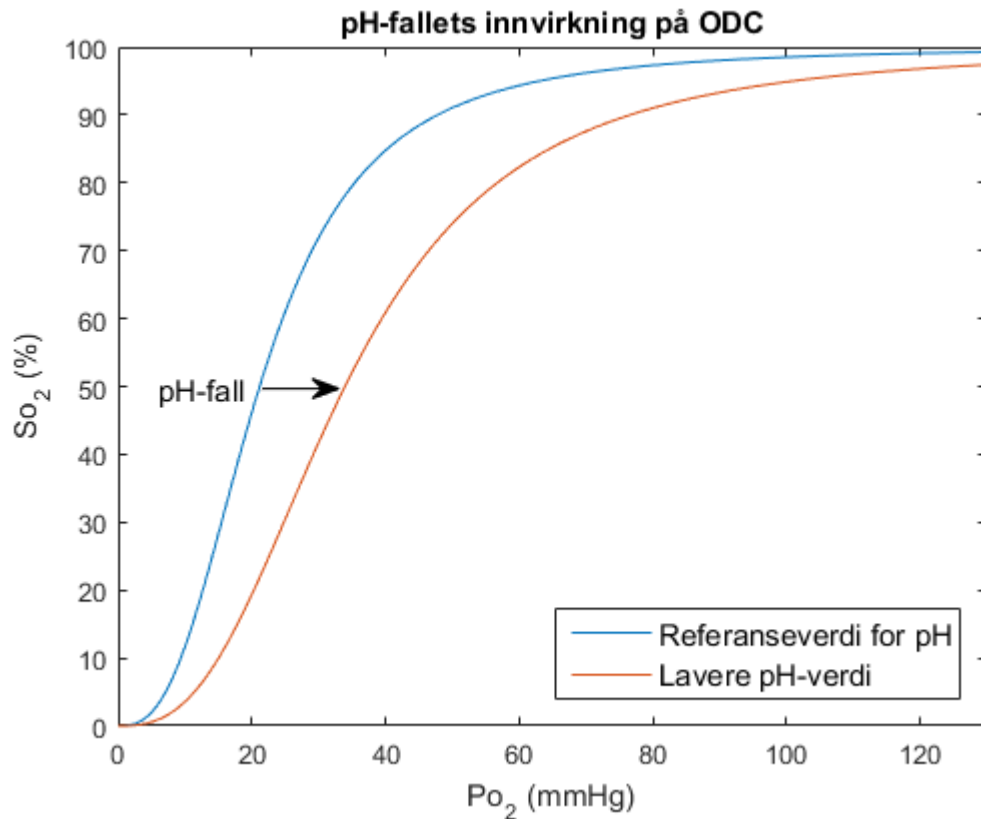
pH-verdien i erytrocyttene er av større betydning enn selve plasmaets pH-nivå, ettersom mikromiljøet inne i de røde blodcellene spiller en avgjørende rolle for hemoglobins funksjonalitet forbundet med oksygenaffiniteten. Enzymet karbonsyreanhydrase (CA), som finnes i erytrocyttene, sørger for rask hydrering av karbondioksid og videre forsurening av de røde blodcellene i vevskapillærene. Dette medfører enklere oksygendissosiasjon. Motsatt effekt sees i lungekapillærene, der oksygenet bindes av Hb-molekylene – dermed er tilstedeværelsen av CA i erytrocyttene avgjørende for Bohr-effekten [16].

Når forbruket av oksygen i vevet øker, øker også kapillærens partialtrykk av oksygen. Som følge av trykkøkningen trekkes mer oksygen fra blodet. Karbondioksid som produseres i metabolismen senker surhetsgraden til erytrocyttene og fører til frigjøring av mer oksygen ved et hvilket som helst kapillært partialtrykk. Slik spiller Bohr-effekten en viktig rolle for økningen av oksygenleveransen [16].

4.2.2 Hemoglobins oksygendissosiasjon

Når hemoglobinet ankommer cellene der oksygenet skal frigjøres, startes en prosess kjent som dissosiasjon. Den reversible oksygenbindingen til hemoglobinet tillater at O₂-molekylene enkelt kan splittes fra Hb-molekylet slik at de kan brukes av cellene i energiproduksjonen [19].

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET



Figur 4.1: Forflytning av ODC ved pH-fall i vevsblodet. Fremming av oksygenfrigjøring illustreres ved det økte oksygenpartialtrykket (P_{O_2}) som kreves for at hemoglobinvolumet skal være like mye mettet med oksygen (S_{O_2}) som ved en høyere pH. Grafen har en illustrativ hensikt og er ikke basert på reelle pH-verdier i menneskeblod.

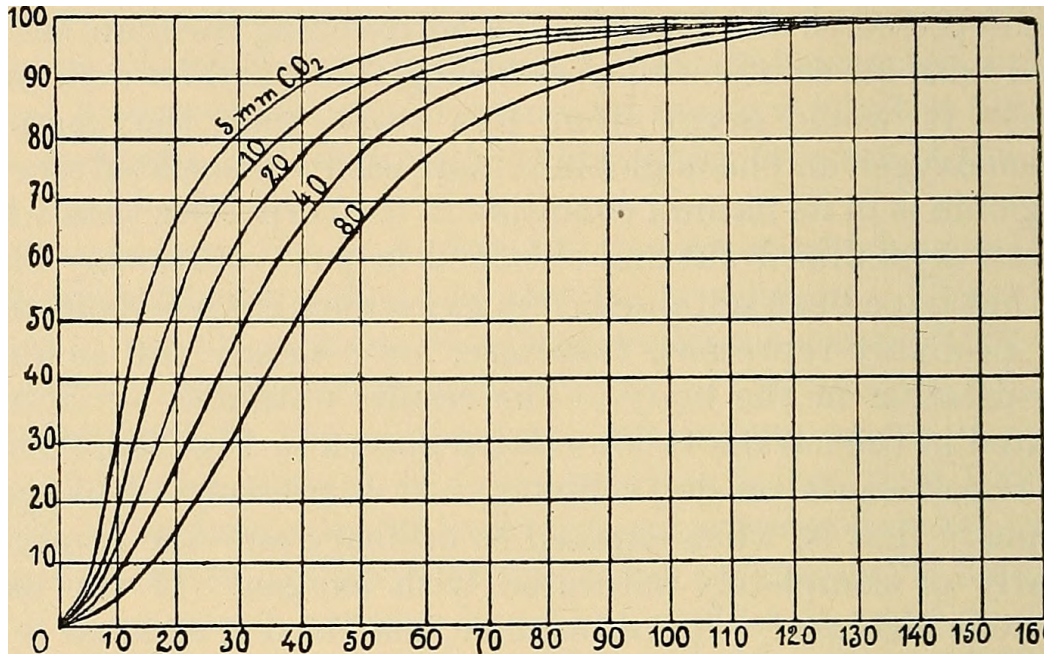
Deoksygeneringen av hemoglobin fremmer frigjøring av ATP fra de røde blodcellene. Denne mekanismen hjelper reguleringen av den lokale blodstrømningen basert på oksygenbehovet, ettersom bindingen av ATP til spesifikke reseptorer fører til vasodilatasjon.

Oksyhemoglobinets dissosiasjonskurve

Hemoglobinets kapasitet til oksygendissosiasjon beskrives generelt med en graf tilnærmet nr. 2 fra høyre i figur 4.2. Kurven representerer det vi idag kjenner som oksyhemoglobinets dissosiasjonskurve (ODC) og er konstruert basert på ulike sett med verdier som er målt når systemet er i likevekt. Dette innebærer at faktorer som pH og temperatur holder konstante verdier som

4.2. HEMOGLOBIN SOM OKSYGENTRANSPORTØR

er normale for en frisk person.



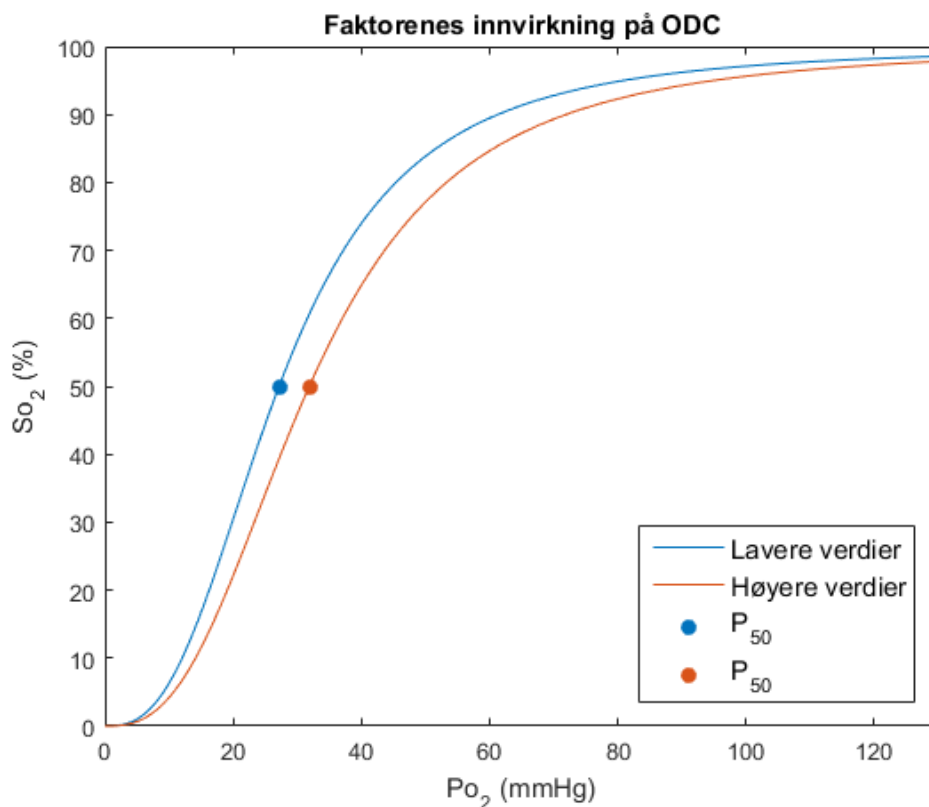
Figur 4.2: Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve, som definert av Ch. Bohr basert på Bohr-effekten. Oksyhemoglobinetts oksygenmetning (langs ordinataksen, målt i %) som funksjon av partialtrykket av oksygen (langs abscisseaksen, målt i mmHg) er illustrert basert på utvalgte verdier for partialtrykk av karbondioksid. Kurve nr. 2 fra høyre representerer metningsvariasjonen ved det partialtrykket av karbondioksid som er vanlig i menneskeblod ($P_{CO_2} = 40$ mmHg). Hentet fra [14].

Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve er sigmoidformet og bestemmes av oksygenmetningens relasjon til oksygenpartialtrykket. Partialtrykkene er i figuren angitt i mmHg. Abscisseaksens rekkevidde på 0–160 mmHg tilsvarer omtrent 0–21,3 kPa, og normalt partialtrykk av karbondioksid på 40 mmHg tilsvarer 5,3 kPa. Kurven beskriver hemoglobinetts kapasitet til å frigjøre O_2 -molekylene det frakter rundt i blodbanen. Variasjoner i ODC forekommer basert på endringer i faktorene som påvirker hemoglobinetts oksygenaffinitet (se delkapittel 4.2.1).

Det er hensiktsmessig å ta utgangspunkt i hydrogenkonsentrasjonen direkte som alternativ til pH, ettersom en endring i hydrogenaktiviteten forflytter kurven i samme retning som de øvrige faktorene. Økende verdier resulterer i en forflytning av ODC mot høyre og senker hemoglobinetts oksygenaffinitet, som angitt i figur 4.3. Dissosiasjonen er sterkest ved $P_{O_2} = 7,5$ –45 mmHg (tilsvarende 1,0–6,0 kPa), hvor den bratte kurven tilsier at selv en

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET

liten reduksjon i oksygenpartialtrykket tillater ekstraksjon av mye oksygen. I dette intervallet har temperatur- og pH-endringer spesielt stor innvirkning på kurvens plassering.



Figur 4.3: Forflytning av ODC grunnet endring i faktorverdiene (temperatur, hydrogenkonsentrasjon, partialtrykk av karbondioksid og innhold av 2,3-DPG). Lavere verdier medfører en forskyvning av kurven mot venstre. Høyere verdier skyver kurven mot høyre. Den senkede oksygenaffiniteten sees tydelig ved den økte verdien av P_{50} .

Det finnes et utvalg grafer som viser forflytningen av ODC når én av de påvirkende faktorene endrer verdi, mens de resterende parametrene forblir konstante. Modellering av disse kurvene er derimot et lite dekket tema i litteraturen. Sent på 1970-tallet modifiserte J. W. Severinghaus [29] Hills ligning (angitt i lign. (A.1) i appendiks A.2.1) og utledet et matematisk uttrykk for ODC basert på normalverdiene for temperatur og pH ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $pH = 7,4$). Ved sammenligning med fysiske nivåmålinger ble den kalkulerete kurven bestemt å gi korrekte verdier for oksygenmetning innen en feilmargin på $|\epsilon| \leq 0,55\%$ for partialtrykk av oksygen mellom $P_{O_2} = 0\text{ mmHg}$ og $P_{O_2} = 500\text{ mmHg}$ (tilsvarer 0–66,6 kPa). Uttrykket relaterer oksygenmetning (S_{O_2})

4.3. PARTIALTRYKK I BLODOMLØPET

til partialtrykk av oksygen og er gitt av følgende ligning:

$$S_{O_2} = \left(\frac{23.400}{P_{O_2}^3 + 150 \cdot P_{O_2}} + 1 \right)^{-1}. \quad (4.2)$$

2,3-DPG som regulator av oksygenfrigjøring

De røde blodcellene inneholder hovedsakelig hemoglobin, men har også et naturlig innhold av 2,3-DPG. Produksjonen av dette organiske fosfatet er viktig ettersom det har innvirkning på reguleringen av hemoglobinetts frigjøring av oksygen. 2,3-DPG tar opp plass på Hb-molekylet – dermed vil større mengder av tilstedeværende 2,3-DPG frigjøre oksygen, mens små mengder hindrer hemoglobinet i å dissosiere seg fra O_2 -molekylene. Fosfatmengden varierer derfor eksempelvis mellom alveolene og vevet [19].

4.3 Partialtrykk i blodomløpet

I de innledende avdelingene i respirasjonssystemet er totaltrykket i gassfasene lik atmosfæretrykket ($P_{\text{atm}} = 101,3 \text{ kPa}$). I overgangen fra alveolene til arteriene oppstår et lite trykkfall på $\Delta P = 600 \text{ Pa}$ som resultat av shunting¹. Når gassen derimot beveger seg videre fra arteriene og over i blandet venøst blod, blir trykkforskjellen fra atmosfæretrykket lik nærmere $\Delta P = 7,5 \text{ kPa}$.

4.3.1 Partialtrykk av oksygen

Oksygentransporten i respirasjonssystemet drives i all hovedsak av det trinnvis minkende partialtrykket av oksygen. I luftveiene sørger ventilasjonen direkte for transporten, hvis potensiale avhenger av tilgangen på frisk luft, samt forholdene som avgjør vellykket overføring av oksygen fra lungene til blodet. I blodet er det arbeidet utført av hjertet som muliggjør konveksjons-transporten. Her er hemoglobinkonsentrasjonen, hemoglobinetts oksygenaffinitet og hjerteminuttvolumet sentrale for normal oksygentransport.

Partialtrykket av oksygen i arteriene vil stige med økt fraksjon av oksygen i luften som pustes inn. Normale verdier ligger mellom 10,5 og 13,0 kPa. Det er liten variasjon i mengden oksygen bundet til hemoglobin når partialtrykket ligger på $\Delta P_{O_2} = 9\text{--}13 \text{ kPa}$, mens høyere partialtrykk tillater

¹Tilblanding av blod som ikke er oksygenert til allerede oksygenrikt blod.

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET

mindre plass til oksygen på Hb-molekylet. De stabile forholdene ved lavere oksygenpartialtrykk sikrer at totalinnholdet av oksygen i arteriene ikke faller draktisk ved lungesvikt [19].

Med alderen følger en naturlig reduksjon i arterielt oksygenpartialtrykk hos et menneske. Ved normobare forhold² vil det gjennomsnittlige arterielle partialtrykket for en 20 år gammel person være lik $P_{\text{artO}_2} = 13,3$ kPa. Tilsvarende verdi for en 75 år gammel person er $P_{\text{artO}_2} = 10,6$ kPa.

Partialtrykk av oksygen i alveolene

En blodgassanalyse gir en måling av det arterielle partialtrykket av oksygen, men det alveolære partialtrykket må beregnes. Disse verdiene er direkte relatert til hverandre [28]. Oksygenpartialtrykket i alveolene (P_{AO_2}) kan alternativt bestemmes av konsentrasjonen av oksygen som finnes i luften som pustes inn ($[\text{O}_2]_{\text{in}}$), partialtrykket av karbondioksid i alveolene (P_{ACO_2}), partialtrykket av vann ($P_{\text{H}_2\text{O}}$), den respiratoriske kvotienten (RQ) og atmosfæretrykket (P_{atm}). Oksygenpartialtrykket kan beregnes ved å anvende alveolluftligningen [19]:

$$P_{\text{AO}_2} = (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) \cdot [\text{O}_2]_{\text{in}} - P_{\text{ACO}_2} \cdot \left([\text{O}_2]_{\text{in}} + \frac{1 - [\text{O}_2]_{\text{in}}}{RQ} \right). \quad (4.3)$$

Ved innpusting av vanlig romluft vil de tilsvarende verdiene være følgende: $P_{\text{atm}} = 101,3$ kPa, $P_{\text{H}_2\text{O}} = 6,3$ kPa, $[\text{O}_2]_{\text{in}} = 0,21$, $P_{\text{ACO}_2} = 5,3$ kPa og $RQ = 0,8$ [28]. Beregnet normalverdi for alveolært oksygenpartialtrykk basert på lign. (4.3) blir dermed $P_{\text{AO}_2} = 13,6$ kPa.

4.3.2 Partialtrykk av karbondioksid

Karbondioksid er den faktoren som har størst og viktigst innvirkning på ventilasjonen. Gassmengden som til enhver tid finnes i blodet registreres av reseptorer i ryggmargen og påvirker pH-verdien i cerebrospinalvæsken. Høyere karbondioksidinnhold, og dermed partialtrykk, stimulerer spesifikke nerver³ som videre aktiverer respirasjonsmuskulaturen. Når ventilasjonen stimuleres, resulterer det i et større ekshalert karbondioksidvolum.

²På høyde med havets overflate.

³Mellomgulvsnerven (latin: *nervus phrenicus*) og nerver i åpningen mellom ribbeina (latin: *nervi intercostales*).

4.4. REGULERING AV PH-NIVÅ

Et økt partialtrykk av karbondioksid i blodet vil i de fleste tilfeller medføre et redusert partialtrykk av oksygen. Et synkende oksygenpartialtrykk følges derimot ikke nødvendigvis av stigende partialtrykk av karbondioksid. Grunnen til dette fenomenet kan forklares av to forhold: For det første er karbondioksid løselig i vann i en mye større grad enn oksygen – dette impliserer en betydelig raskere diffusjon av disse gasmolekylene gjennom kapillærveggene. For det andre kan utskillelsen av karbondioksid frivillig økes av en person ved at vedkommende aktivt ventilerer mer, mens oksygenopptaket ikke nødvendigvis kan økes ved samme justering dersom hemoglobinet allerede er nesten fullt mettet med oksygen.

Det skjer en naturlig økning i partialtrykket av karbondioksid når man sover. Avviket er ikke stort, men vil likevel medføre en endring i pH ettersom karbondioksidinnhold og pH er relaterte størrelser.

4.3.3 Henrys lov

Henrys lov angir at den mengden oppløst gass som finnes i en væske og partialtrykket av gassen er to proporsjonale størrelser. Dersom løselighetskoeffisienten (α) er kjent for gassen som er løst i den spesifikke væsken, eksempelvis $\alpha_{\text{O}_2/\text{blod}}$ for oksygen løst i blod, kan dermed konsentrasjonen av den gitte gassen i væsken beregnes:

$$[\text{O}_2]_{\text{blod}} = \alpha_{\text{O}_2/\text{blod}} \cdot P_{\text{O}_2}. \quad (4.4)$$

4.4 Regulering av pH-nivå

pH-nivået i blod er avhengig av flere forhold. De mest fremtredende variablene inkluderer partialtrykket av karbondioksid og oksygen, bikarbonat-konsentrasjon og direkte personavhengig data som kjønn, vekt, alder og sykdomsbilde. Disse sammenhengene gjør pH til en kompleks, men verdifull indikator i forbindelse med diagnostisering av syre-base-forstyrrelser⁴. Fysiologisk påvirkes pH-verdien av reguleringsmekanismer i lungene, nyrene, nervesystemet og buffere.

pH-nivået i blodstrømmen beregnes direkte basert på hydrogenaktiviteten i blodet ($[\text{H}^+]$), angitt av den negative Briggske logaritmen [19]:

$$pH = -\log_{10}([\text{H}^+]). \quad (4.5)$$

⁴Forstyrret balanse mellom syrer og baser i kroppen. Syre-base-balansen er introdusert i dokumentet “Syre-base-balansensom ligger vedlagt oppgaven.

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET

Ved ren fettomsetning vil pH-verdien være lik i det arterielle og det venøse blodet. Dette skyldes hovedsakelig to fenomener: For det første frigjøres flere hydrogenioner når deoksyhemoglobin reagerer med oksygen og omgjøres til oksyhemoglobin. Videre minker antallet hydrogenioner når karbondioksid følger med ekspirasjonsluften ut av kroppen. Utfallet av hver av disse prosessene utligner hverandre og resulterer i en uendret pH.

Enzymaktiviteten i en organisme påvirkes i høy grad av endringer i pH, og det er derfor essensielt at pH-verdien stabiliseres kontinuerlig og innenfor et avgrenset intervall. I arterielt blod opprettholdes pH-nivået av tre samarbeidende mekanismer:

- Buffere⁵ som finnes i både den intra- og ekstracellulære væsken demper pH-svingninger ved opphopninger av syre og base.
- Den alveolære ventilasjonen kontrollerer til en viss grad partialtrykket av karbondioksid.
- Nyrene regulerer hvor mye hydrogen som skilles ut i urinen, og sørger slik for at bikarbonatkonsentrasjonen i plasma ligger på et relativt stabilt nivå.

pH-nivået i cerebrospinalvæsken har en betydelig strengere regulering og vil holde seg stabil selv ved store endringer i blodplasmaets pH [7].

4.5 Hydrogen-ione-konsentrasjon

Det har lenge vært kjent at en økt konsentrasjon av hydrogenioner ($[H^+]$) i blodet er den kjemiske stimuleringen som resulterer i en innsnevring av blodårene i lungene. I utgangspunktet er det aktiviteten til hydrogenionene som bestemmer påvirkningen, men aktiviteten uttrykkes gjennom ione-konsentrasjonen [19]. Forhøyningen i konsentrasjonen er en ettervirkning av både CO_2 -retensjon og hypoksi. Sistnevnte tilstand påvirker hydrogenkonsentrasjonen ved å fremme frigjøringen av melkesyre⁶ [8].

En estimert verdi av blodets hydrogenaktivitet kan beregnes ut fra den kjente pH-verdien eller ved måling av bikarbonatkonsentrasjon og partialtrykk av karbondioksid i blodet [3].

⁵Spesifikke syre-base-par som varierer i forhold til hverandre via endringer i pH. Ytterligere informasjon finnes i dokumentet "Syre-base-balansen" som ligger vedlagt oppgaven.

⁶Melkesyre spaltes til hydrogenioner og laktat, som gjør blodet surere.

4.6 Respiratorisk kvotient

Det antallet CO₂-molekyler som produseres for hvert O₂-molekyl som nyttiggjøres i forbrenningen defineres i form av den respiratoriske kvotient (RQ). Avhengig av om omsetningen hovedsakelig baserer seg på henholdsvis fett, protein eller karbohydrater, vil verdien av RQ normalt sett variere mellom 0,7 og 1,0 [19].

RQ-verdien baseres på den aerobe forbrenningen, som er den oftest forekommende formen for metabolisme. Ved initiell eller hard fysisk aktivitet der oksygentilførselen ikke lenger dekker oksygenbehovet, vil derimot anaerob forbrenning tre i kraft (som beskrevet i delkapittel 3.1.2). Dette gir et fysisk utslag i form av melkesyreproduksjon, og beskrives ikke av RQ.

En alternativ parameter til RQ er det respiratoriske utvekslingsforholdet (RER). RER innlemmer både aerob og anaerob forbrenning i forholdsuttrykket mellom karbondioksidproduksjon og oksygenforbruk i metabolismen. Gitt fraværet av oksygenforbruk i den anaerobe komponenten, kan RER ha verdier større enn 1 ved anaerobt arbeid.

4.7 Lungefunksjon

Lungefunksjonaliteten til et menneske er essensiell for et regulert oksygenopptak som dekker kroppens behov. Biologien i kroppen omfatter dog variasjoner i organets styrke og aktivitet. I dette delkapittelet presenteres karakteristiske egenskaper ved lungenes funksjon og hvordan funksjonaliteten naturlig endres med alderen.

4.7.1 Arbeidet lungene gjør

For at blodstrømningen skal kunne bidra i oksygentransport til cellene og frakting av avfallsstoffer ut av systemet, er det nødvendig å opprettholde en velregulert og sirkulerende luftstrømning ned i og ut fra lungene. Gassutvekslingen skjer normalt automatisk ved å bli kontrollert av det autonome nervesystem. Alternativt kan man selv velge å justere ventilasjonen, men dette er i de fleste tilfeller ikke nødvendig for en frisk person.

I dette delkapittelet presenteres inhalasjon, ekshalasjon og dødromsventilasjon kort.

KAPITTEL 4. FAKTORER SOM PÅVIRKER OKSYGENOPPTAKET

Inhalasjonsprosessen

Mekanismen bak ethvert innpust er sammensatt av flere prosesser i og rundt respirasjonsorganene. Utvidelse av lungene tillates først etter at det har blitt åpnet opp plass i brysthulen. Dette skjer ved at mellomgulvet beveger seg nedover ved å trekke seg sammen, i tillegg til at interkostalmusklene⁷ strammes og dermed trekker brystkassen oppover og utover. Hulrommene som åpnes opp fylles av lungene ved inhalasjon.

Ved utvidelse av høyre og venstre lunge trekkes luften inn gjennom munnen eller nesen. Via luftrøret ankommer gassblandingen lungene, der de tynne veggene rundt alveolene sørger for at kapillærene kan ta opp oksygen fra luftstrømmen ved hjelp av hemoglobin. Tøyeligheten⁸ angir hvor enkelt lungene klarer å utvide seg, for så å fylles med luft.

Ekshalasjonsprosessen

Fra venøst blod beveger karbondioksid seg inn i alveolene fra kapillærnettlet. Ekshalasjonsluften, som inneholder en betydelig høyere andel karbondioksid enn inhalasjonsluften, presses ut av lungene og luftrøret. Dette skyldes at mellomgulvet og interkostalmusklene slapper av og dermed reduserer det åpne rommet rundt lungene. Hos et friskt menneske som ikke er i fysisk aktivitet inntreffer disse endringene uten at kroppen trenger å anstrenge seg.

Når kroppen er i bevegelse og cellene avhenger av en raskere gassutveksling, trekkes bukmusklene sammen og trykker mellomgulvet oppover i høyere grad for å presse luft raskere ut av lungene. I forbindelse med lunge sykdom vil funksjonaliteten til lungene og respirasjonssystemet generelt være svekket. Som konsekvens kan det være nødvendig å eksempelvis trene opp selvstyrt ventilasjon for å understøtte den jobben lungene klarer å utføre autonomt.

Dødromsventilasjon

Tilstander der den alveolære minuttventilasjonen er signifikant mye større enn hjerteminuttvolumet kalles dødromsventilasjon. Dette fenomenet omfatter pågående sirkulasjon av gasser i lungene fra omgivelsesluften, men tilnærmet ingen blodstrømning som transporterer oksygen fra alveolene ut

⁷Små muskler som befinner seg mellom ribbeina.

⁸Også kjent som compliance, fra engelsk.

4.7. LUNGEFUNKSJON

i kroppen. Dødrømsventilasjon kan forekomme dersom noe blokkerer perfusjonen⁹ i en av sidegrenene til pulmonalarterien¹⁰. Tilstanden resulterer i en ekspirasjonsluft med et høyere partialtrykk av oksygen og et lavere partialtrykk av karbondioksid enn normalt.

4.7.2 Lungenes funksjonalitet gjennom livet

En svekket ventilasjon er ikke nødvendigvis resultatet av en lungesykdom. Av naturlige biologiske årsaker blir eksempelvis musklene i kroppen svakere etter hvert som man eldes. Dette påvirker også funksjonaliteten til respirasjonssystemet, som avhenger av muskelaktivitet for å kunne trekke luft tilstrekkelig dypt ned i lungene. Fysisk aktivitet er viktig for å styrke lungekapasiteten, uansett alder.

Eldre mennesker som opplever effekten av et svekket respirasjonssystem justerer ofte ventilasjonen selv: For å lette muskelarbeidet er det eksempelvis effektivt å støtte seg på et bord eller en annen overflate i passende høyde. Videre finnes metoder som øker mengden utpustet karbondioksid, slik at opphopning av avfallsgassen inne i systemet unngås. For å oppnå en slik endring er det essensielt å holde luftrøret åpent i et lengre tidsrom ved å puste ut med motstand. Dette gjøres ved å snurpe leppene sammen slik at luftrøret ikke opplever et så stort trykk rundt seg at det klapper sammen før nødvendig karbondioksidvolum har sluppet ut. En innsnevret ekshalasjonsåpning medfører lengre tidsforbruk for hvert utpust, og resulterer i at mer karbondioksid har mulighet til å forlate systemet.

⁹Gjennomrenning.

¹⁰Lungepulsåren.

Kapittel 5

Dynamisk modell av blodgassvariasjoner

I dette kapittelet defineres den dynamiske modellen som illustrerer sammenhengene mellom relevante fysiologiske tilstander i kroppen. Modellen består av et sett matematiske ligninger som er utledet basert på forskningsbasert teori om kroppens funksjonalitet og begrunnede antakelser. Det er ønskelig å oppnå et dynamisk system hvis output¹-informasjon kan benyttes til nøyaktig regulering av pådraget, slik at systemet kan bli selvdrevet. Formålet med modellen (se delkapittel 1.4) innebærer å gi visse retningslinjer for sammenhenger som er essensielle å modellere. Øvrige påvirkninger og samspill mellom fysiologiske faktorer er implementert i modellen der det er ansett å være nødvendig.

Utgangspunktet for den dynamiske modellen er basert på arbeidet til H. T. Milhorn et al. [25]. Ideen om at menneskets blodomløp kan deles inn i tre overordnede reservoarer, der hvert reservoar antas å ha sin spesifikke reguleringsmekanisme, har lagt grunnlaget for oppbygningen av systemet i sin helhet. Modellering av endring i karbondioksid- og oksygenkonsentrasjon i henholdsvis alveolene, hjernevevet og kroppsvevet resulterer i et dynamisk ligningssett. Komponentene i ligningssettet defineres videre basert på diskusjoner med medisinsk personell, medisinsk modellering funnet i litteraturen og tilpasninger som er funnet å være nødvendige på dette stadiet.

¹Utgangsverdi fra modellen.

5.1 Diskusjon med medisinsk personell

For å få en bedre forståelse for hvilke påvirkninger kroppen har på blodomløpet, samt samspillet mellom tilstander i ulike deler av kroppen, ble flere diskusjoner gjennomført med lungelege og medveileder Håkon Olav Leira. Diskusjonene fant sted både i forkant av og under utledningen av den dynamiske modellen, etter behov.

5.1.1 Antakelser og kriterier for modellen

Modeller som representerer fysiske systemer kan i utgangspunktet etterligne originalsystemet til en viss grad, men ikke gjenspeile dets komplette funksjonalitet. Den matematiske dynamikken representerer derfor en forenklet versjon av virkeligheten. Utledning av de respektive ligningene gjøres derfor i stor grad med utgangspunkt i antakelser om originalsystemet som gjør det mindre komplekst.

Litteratur som omhandler modellering av større systemer konkretiserer i de fleste tilfeller de matematiske uttrykkene gitt spesifikke forenklinger. Med utgangspunkt i antakelsene gjort i [25] ble krav og forutsetninger tilpasset denne modellen diskutert med Leira. Som resultat ble følgende antakelser definert:

1. Respirasjonssystemet kan deles inn i tre reservoarer, som hvert reguleres på sin unike måte: hjernevevet, kroppsvevet og alveolene.
2. Alveolær minuttventilasjon kontrolleres av partialtrykket av både karbondioksid og oksygen. I utgangspunktet er det partialtrykket av karbondioksid som styrer ventilasjonen, men for personer som får regulert oksygentilførsel vil oksygen også ha en betydelig påvirkning.
3. Arterielt partialtrykk av karbondioksid er lik det alveolære partialtrykket til enhver tid. Dette fordi karbondioksid diffunderer svært raskt.
4. Venøst partialtrykk av karbondioksid er lik partialtrykket i vevet til enhver tid. Dette fordi karbondioksid diffunderer svært raskt.
5. Arterielt partialtrykk av oksygen er til enhver tid lik en konstant nedskalering av det alveolære partialtrykket.
6. Venøst partialtrykk av oksygen er lik partialtrykket i vevet til enhver tid. Dette gjelder for hjerne- og kroppsreservoaret.

5.1. DISKUSJON MED MEDISINSK PERSONELL

7. Blodstrømningen til hjernen og den metabolske aktiviteten i hjerne-reservoaret antas å være konstant. I utgangspunktet avhenger blodstrømningen til dette reservoaret av arterielt partialtrykk av karbondioksid, samt til en viss grad også av oksygen, i hjernen. Hjernen som helhet har dog en betydelig grad av autoregulering og påvirkes lite av de øvrige omstendighetene i kroppen.
8. Oksygenforbruket og karbondioksidproduksjonen i metabolismen i hjernevevet antas å være konstant.
9. Oksygenvolumet som forbrukes i metabolismen i kroppsvevet vil variere med forskjellen i inhalert og ekshalert oksygenvolum.
10. Den mengden karbondioksid som ekshaleres kan antas å være lik karbondioksidvolumet som produseres i den kroppslige metabolismen. Dette fordi inhalasjonsluften inneholder minimalt med karbondioksid.
11. Oksyhemoglobins dissosiasjonskurve er ulik for arterielt og venøst blod. Variasjoner i pH, temperatur og andre forhold i blodet skyver på kurven. Verdiene som leses av grafene i forkant av steady state varierer i så stor grad for arterielt og venøst blod at inkludering av avhengighetsvariablene anses å være nødvendig for å skille dem ad.
12. Det totale væskevolumet i hjerne- og kroppsreservoaret kan antas å være konstant; dette gjelder ikke for det totale gassvolumet i alveolene.
13. Arterielle og venøse sirkulasjonstider for gassene som følger med blodet mellom reservoarene er konstante.
14. Konsentrasjonen av blodgasser som følger med blodet fra ett reservoar til et annet har samme verdi i sluttreservoaret som i startreservoaret. Verdien er tidsforsinket i henhold til de respektive sirkulasjonstidene.

Disse antakelsene resulterte i følgende kriterier til elementer i modellen og modellen som helhet:

1. Modellen skal ta utgangspunkt i forflytning av blodgasser mellom de ulike reservoarene.
2. Uttrykket for alveolær minuttventilasjon må være en funksjon av arterielt partialtrykk av karbondioksid og oksygen.
3. Det totale gassvolumet i alveolene må uttrykkes som en funksjon av minst én avhengighetsvariabel.
4. Uttrykket for oksyhemoglobins dissosiasjonskurve må være en funksjon av pH og temperatur i blodet; eventuelt også andre forhold som viser seg nødvendige å inkludere.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

I oppgaven refererer hjerne og hjernevev til hjerneresservoar, kropp og kroppsvev til kroppsresservoar, og alveoler til lungeresservoar.

5.1.2 Modellens grunnleggende egenskaper

Fra et medisinsk ståsted er karbondioksid- og oksygenmetning i arteriene, samt blodets pH, essensielle verdier å ta utgangspunkt i ved justering av mengden tilført oksygen. Metningsverdiene beregnes med matematiske ligninger basert på samspill mellom blodgasser og andre forhold. Blodets pH er på dette stadiet inkludert i modellen som en måling heller enn å bli modellert som en funksjon av øvrige fysiologiske tilstander.

I dag utføres oksygenterapi ved manuelt å justere mengden oksygen i luften som pustes inn. Elementet i den dynamiske modellen som det er ønskelig å styre direkte på dette stadiet er derfor oksygenkonsentrasjon i inhaleringsluften. Denne konsentrasjonsverdien er derfor en essensiell inngangsverdi til systemet. Utvidelse til et bredere spekter av kontrollerte variabler er et mulig alternativ i en eventuelt videreutviklet utgave av modellen.

5.2 Metode

I dette kapitlet beskrives metodene som ble benyttet for å komme fram til ligningssettet som utgjør den resulterende modellen, samt foreløpig implementasjon av det modellerte systemet i programmet Simulink.

5.2.1 Litteratursøk for modellens struktur

Det finnes et bredt utvalg av vitenskapelige artikler som omhandler modellering av prosesser i blodomløpet og respirasjonssystemet (se delkapittel 1.3). Søk på begreper som '*dynamical model of oxygen in blood*', '*blood circulation model*', '*dynamics of blood flow and oxygenation*' og '*dynamical model of the respiratory system*' i søkemotoren Google Scholar resulterte i over 30.000 artikler hver. Artikkene ble vurdert ved å se på relevans i innholdet og hvilke størrelser som ble antatt som viktige i selve modellen, samt antall siteringer av hver artikkel i annen vitenskapelig litteratur.

Flere ulike typer modeller virket interessante ved et raskt overblikk. Disse inkluderte blodsirkulasjonsmodeller, hemodynamiske modeller, løsningsdynamikk i blodstrømmen, og ballongmodellen (engelsk: *the balloon model*),

som baserer seg på funksjonell magnetresonanstomografi. De siste par tiårene er det i all hovedsak blodomløpet og respirasjonssystemet sin funksjonalitet ved spesifikke tilstander som har fått oppmerksomhet. Matematiske ligningssett som representerer det biologiske systemet uten tilsatte substanser finnes på generell basis i artikler skrevet før 1970.

Ved stadig å sette strengere krav til oppbygningen av modellene ble de relevante hovedartiklene redusert til “*A mathematical model of the human respiratory system*” av W. F. Fincham et al. [9], “*A mathematical model of the human respiratory control system*” av H. T. Milhorn et al. [25] og “*Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system*” av G. S. Longobardo et al. [24]. Etter diskusjon med hovedveileder skilte artikkelen av H. T. Milhorn et al. seg tydelig ut som et godt utgangspunkt for den ønskede modellen.

5.2.2 Kroppens samspill beskrevet matematisk

Basert på antakelser og kriterier definert i delkapittel 5.1.1 ble funksjonsuttrykk og øvrige parametere bestemt.

Visse sammenhenger i kroppen modelleres med relativt enkle og intuitive uttrykk. Til tross for at matematiske beskrivelser av komplekse fysiske systemer ikke kan gi en nøyaktig presentasjon av virkeligheten, er mange av disse tilnærmelsene tilfredsstillende i et modelleringsperspektiv. Uttrykk benyttet daglig av medisinsk personell for tolkning av pasientdata har derfor blitt tatt i bruk i denne modellen der det har virket hensiktsmessig.

Innen både fysikk, kjemi og matematikk brukes stadig parametere som er definert som konstanter. Ved forekomst av slike parametere i denne modellen har de allment kjente verdiene blitt benyttet. Videre har konstanter som er definert av implementerte delmodeller i stor grad forblitt uendrede. Der det har virket hensiktsmessig har dessuten tilnærmet konstante variabler som er vanskelige å modellere eller inkludere i modellen på annet vis blitt ansett å være konstanter.

Som definert av antakelse 7 i delkapittel 5.1.1 har hjernen blitt ansett som en i all hovedsak selvregulerende avdeling. På dette grunnlaget har flere av parameterverdiene som er tilknyttet hjernen blitt definert som konstanter i denne modellen. I virkeligheten varierer disse verdiene sakte og lite over tid rundt en standardverdi. Variasjonene er dog ikke ansett som nødvendige å modellere i denne sammenhengen.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Utleddningen av modellen resulterte i flere uttrykk hvis avhengige variabelverdier fortrinnsvis bør måles. Modellering av disse variablene basert på andre fysiske størrelser ble antatt å implisere lavere nøyaktighet av de respektive verdiene. Dermed er flere variabler som inngår i modellen ansett som målte verdier heller enn funksjonsuttrykk.

I det følgende presenteres framgangsmåte for valg av ligninger og variabler som beskriver ulike deler av systemet.

Beskrivelse av systemet

Basisligningene som beskriver systemet modellerer endringen i gassvolum av karbondioksid og oksygen i de ulike reservoarene basert på den unike reguleringsmekanismen i hver avdeling. Disse ligningene defineres basert på utgangspunktet for modellen. Et utvalg blodgasser er antatt å bevege seg rundt i systemet med uendret verdi. Dette medfører at flere variabler i modellen er angitt med en tidsforsinkelse. Tidsforsinkelsene angir endringen i tid fra et blodvolum har beveget seg fra ett reservoar til et annet. De spesifikke tidsverdiene og utgangspunktet for basisligningene er funnet i litteraturen.

Bevegelse av gasser inn i og ut av systemet

Tilførsel av oksygen og utslipp av karbondioksid fra blodomløpet foregår med den alveolære minuttventilasjonen. Økt ventilasjon øker den respektive utvekslingen, og omvendt. Den alveolære ventilasjonsligningen (lign. (4.1)) beskriver minuttventilasjonen, og er en funksjon av partialtrykk og produksjon av karbondioksid i metabolismen. Dette generelle uttrykket tilfredsstiller dermed ikke kriterie 2 i delkapittel 5.1.1.

I litteraturen henvises det i stor grad til den alveolære ventilasjonsligningen, samt følgende uttrykk:

$$\begin{aligned}\dot{V}_A &= \dot{V}_E - \dot{V}_D \\ &= F_r (V_T - V_D),\end{aligned}\tag{5.1}$$

der \dot{V}_A (l/min) er alveolær minuttventilasjon, \dot{V}_E (l/min) er tidalventilasjon, \dot{V}_D (l/min) er dødromsventilasjon, F_r (min^{-1}) er respirasjonsfrekvens, V_T (l) er tidalvolum og V_D (l) er dødrom. Tidalvolumet er gjennomsnittlig antatt å være $V_T = 500$ ml, eller mer nøyaktig beregnet basert på kroppsvekt: $V_T = 7$ ml/kg [15]. Dødromsventilasjon er en funksjon av partialtrykket

5.2. METODE

av karbondioksid i arterielt blod og i ekshalert luft. Dermed oppfyller heller ikke lign. (5.1) kravet om avhengighet av oksygenpartialtrykk.

H. T. Milhorn et al. [25] har definert et uttrykk som oppfyller dette kravet, men i artikkelen understrekes det at ligningen består av tre separate funksjonsuttrykk for prosessen som i virkeligheten ikke fungerer uavhengig av hverandre. På grunnlag av den bekreftede unøyaktigheten og mangel på tilgjengelig litteratur som kan understøtte deres bakgrunnsteori for utledningen av uttrykket, ble dette sett bort fra som et primært alternativ.

Ettersom inhalering og ekshalering i all hovedsak styres av karbondioksid i blodomløpet, er de fleste ligninger for alveolær minuttventilasjon som finnes i litteraturen funksjoner av nettopp denne variabelen. Søk i Google Scholar på begrensede, men åpne begreper som *'alveolar ventilation controlled by oxygen tension'* resulterte i drøye 40.000 artikler. Tilnærmet samtlige presenterte ligninger som var funksjoner av karbondioksid, men ikke oksygen. Videre søk ble utført, og en tilfredsstillende ligning med begge avhengighetsvariablene ble funnet.

Videre er inhalert luftvolum antatt å inngå i modellen som en målt størrelse. Ekshalert luftvolum avviker realistisk sett fra det inhalerte volumet grunnet utvekslingen av oksygen og karbondioksid, som opptar varierende volum i gassblandingene. Det ekshalerte luftvolumet kalkuleres dermed ideelt ved å trekke oksygenvolumet som forbrukes i metabolismen fra det inhalerte luftvolumet og legge til karbondioksidvolumet som produseres i den samme forbrenningsprosessen. Denne definisjonen gir dog et uheldig resultat, ettersom substituering av variabeluttrykkene medfører avhengigheter som gjør at uttrykket for ekshalert luftvolum ikke kan defineres eksplisitt.

Gitt denne utfordringen forenkles uttrykket for ekshalert luftvolum til å være avhengig av kun inhalert luftvolum. Volumet av karbondioksid og oksygen som finnes i inn- og utpusten defineres basert på det respektive luftvolumet og konsentrasjonen av den gitte gassen i det samme volumet.

Bevegelse av gasser gjennom systemet

Transport av oksygen og karbondioksid rundt i blodomløpet mellom de ulike reservoarene skjer via blodstrømningen, som styres av hjertefunksjonen. I denne modellen skilles det mellom hjerteminuttvolumet, som angir den totale blodstrømningen, og den lokale blodstrømningen i hjerne- og kroppsreservoaret. Hjerteminuttvolumet beregnes på medisinsk grunnlag og påvirkes direkte av aktivitetsnivået til pasienten gjennom endringer i puls og slagvolum.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Videre defineres blodstrømningen i hjerneresservoaret basert på den strenge reguleringen i hjernen generelt. Blodstrømningen i kroppen beregnes basert på antakelsen om at hjertermittvolumet er lik den totale blodstrømningen i de to reservoarene, som angitt i litteraturen.

Det totale væske- og gassvolumet som til enhver tid fyller henholdsvis vevene og alveolene defineres basert på antakelser og kriterier gitt i delkapittel 5.1.1.

Forbruk og produksjon i forbrenningen

Forbruk av oksygen og produksjon av karbondioksid i forbrenningen i hjerneresservoaret defineres basert på den strenge reguleringen i hjernen generelt. Oksygenforbruket i kroppsmetabolismen beregnes med utgangspunkt i oksygenvolumet som føres med blodstrømmen. Videre kalkuleres produksjonen av karbondioksid i det samme reservoaret gitt det beregnede oksygenforbruket og det respiratoriske utvekslingsforholdet. Utvekslingsforholdet representerer både anaerob og aerob forbrenning.

Variasjonene av næringsstoffene som benyttes i forbrenningen er vanskelige å detektere, og derfor utfordrende å modellere matematisk. En ideell definisjon av det respiratoriske utvekslingsforholdet har derfor blitt erstattet med en estimert størrelse basert på beregnede verdier i modellen. Gassvolumparametere som representerer produksjon av karbondioksid og oksygenforbruk i kroppsmetabolismen legger grunnlaget for estimeringen.

Karbondioksid- og oksygenmetning

Oksygenmetning i blodomløpet uttrykkes direkte av kurven som beskriver oksyhemoglobins dissosiasjonskapasitet. Uttrykket for oksygenmetning (S_{O_2}) i lign. (4.2) er en funksjon av kun oksygenpartialtrykk, og oppfyller dermed ikke kriterie 4 i delkapittel 5.1.1. Enkle modifikasjoner av ligningen ble implementert i et forsøk på å inkludere pH og temperatur som avhengighetsvariabler:

$$S_{O_2} = \left(\frac{23.400 + k_T \cdot \Delta T + k_{pH} \cdot \Delta pH}{P_{O_2}^3 + 150 \cdot P_{O_2}} + 1 \right)^{-1}, \quad (5.2)$$

der koeffisientene $k_T = 2,9$ og $k_{pH} = -1$; samt er $\Delta T = T - T_{RBC}^0$ og $\Delta pH = pH - pH_{RBC}^0$. Lign. (5.2) gir kurver som i stor grad varierer i

samsvar med grafer funnet i litteraturen ved endring av pH og temperatur, men nøyaktigheten er ikke tilfredsstillende. Dermed var det nødvendig med en mer avansert modell utledet basert på medisinsk og kjemisk kunnskap. Søk i Google Scholar på begreper som *'oxygen dissociation curve'* ga drøye 10.000 resultater som i all hovedsak omfattet de generelle uttrykkene for ODC med kun én avhengighetsvariabel. Ved å definere søkebegrepene mer detaljert, ble bedre alternativer funnet – fortrinnsvis i [6].

Med utgangspunkt i det resulterende ligningssettet for ODC kan uttrykket for oksygenmetning defineres. Til tross for at innhold av 2,3-DPG opprinnelig var ansett å være en variabel verdi, antas størrelsen å ha en konstant verdi i denne modellen. Med tilsvarende utregninger for karbondioksid kan dessuten karbondioksidmetning bestemmes basert på karbaminohemoglobinets² kapasitet til å dissosiere seg fra hemoglobinmolekyler. Et ulikt sett av ligninger for de to gassene funnet i litteraturen er inkludert i modellen.

Konsentrasjon av karbondioksid og oksygen

Konsentrasjonen av både karbondioksid og oksygen i et gitt blodvolum er tett knyttet til metningen av den samme gassen. Dette medfører at spesifikke gasskonsentrasjoner kan beregnes basert på den respektive metningsverdien. Antakelse 11 og kriterie 4 i delkapittel 5.1.1 angir at ODC for arterielt og venøst blod er ulike kurver som bestemmes av pH og temperatur i blodet, som minstekrav til avhengighetsvariabler. Dette er oppnådd ved å bygge videre på uttrykkene funnet for oksygenmetningen i et gitt blodvolum, der avhengighetsvariablene inkluderer partialtrykk av karbondioksid i det spesifikke blodvolumet, samt pH og temperatur i de røde blodcellene. Hematokrit³ (Hct) er også en potensiell avhengighetsvariabel i utregningen, men antas i denne modellen å ha en konstant verdi.

Den gitte beregningsformen benyttes for å finne de etappevise konsentrasjonsverdiene som er spesifikke for blod i kropps- og hjerneresservoaret. Det respektive ligningssettet omfatter utregning av totaloksygen i blodet og er hentet fra litteraturen.

Oksygenkonsentrasjonen i det samlede venøse blodet fra kroppen og hjernen uttrykkes med utgangspunkt i oksygenmengdene som kommer med blodstrømmen fra hvert reservoar. Samme prinsipp benyttes for beregning av karbondioksidkonsentrasjon i det samme venøse blodvolumet. Uttrykkene er hentet fra litteraturen.

²Hb-molekyl som har ett eller flere CO₂-molekyler bundet til seg.

³Erytrocytt-volumfraksjon av et blodvolum.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Gitt at partialtrykket av en spesifikk gass avhenger av gassmengden som finnes i det aktuelle blodvolumet, er antakelse 4 også gyldig for sammenhenger mellom karbondioksidkonsentrasjoner i venøst blod. Konsentrasjonene som finnes i de venøse etappene fra kroppen og hjernen er angitt å være direkte relatert til vevskonsentrasjonene basert på denne antakelsen.

Et empirisk uttrykk for karbondioksidkonsentrasjon funnet i litteraturen har blitt tatt i bruk for å definere konsentrasjonsverdiene i arterielt blod fra alveolene. Gitt antakelse 3 og sammenhengen mellom konsentrasjon og partialtrykk kan de etappevise konsentrasjonsverdiene i arterielt blod uttrykkes som funksjon av alveolært partialtrykk av karbondioksid.

Endringen i spesifikke gasskonsentrasjoner i avdelingene defineres med utgangspunkt i ligningene for de respektive gassvolumendringene i gitte reservoarer.

Partialtrykk av karbondioksid og oksygen

Til tross for at en blodgassanalyse indikerer partialtrykk av både oksygen og karbondioksid i arterielt blod, tas det i modellen utgangspunkt i at en slik fysisk prøve ikke gjennomføres regelmessig. Parameterverdiene beregnes heller matematisk.

Partialtrykket av karbondioksid i alveolene og venøse etapper beregnes basert på antakelse 3 og 4 i delkapittel 5.1.1 som funksjon av atmosfæretrykk og gasskonsentrasjon i avdeling eller vev. Ligningene er hentet fra litteraturen.

Det arterielle partialtrykket av oksygen defineres basert på antakelse 5, som illustrerer det minkende partialtrykket i overgangen fra alveoler til arterielt blod. Videre uttrykkes det etappevise venøse partialtrykket av oksygen som funksjon av konsentrasjon i vevet, som angitt i antakelse 6. Ligningene er hentet fra litteraturen.

Partialtrykk benevnes i modellen med enhet mmHg⁴.

5.2.3 Modellering i Simulink

Implementasjon av det resulterende systemet i Simulink basert på de matematiske ligningene er under utarbeidelse. Tilpasning av variabelnavn og

⁴Konvertering mellom mmHg og Pa: 1 mmHg = 133,322 Pa. 1000 Pa = 7,5006 mmHg.

modellering av utgangsvariabler, samt korreksjon av feilimplementerte ligninger grunnet sent oppdagede feilkilder i referanselitteraturen (se delkapittel 5.4.7), utgjør det gjenstående arbeidet.

5.3 Resultat

I dette delkapittelet presenteres det resulterende ligningssettet som beskriver systemet. Alle konstanter (koeffisienter, standardverdier og antatt konstante parametere) er angitt verdi, enhet og referanse i respektive tabeller i appendiks A.3.1. Videre er alle målte størrelser beskrevet i tabell A.7 appendiks A.6 for enklere oversikt.

5.3.1 Justert modellstruktur

Modellen beskrevet av H. T. Milhorn et al. i 1965 [25] ble hovedsakelig utvalgt basert på de spesifikke tilstander og parametre som er i fokus. I artikkelen er det gjort en rekke antakelser for å forenkle utformingen av systemet. Disse antakelsene ble på den tiden ansett som gode nok approksimasjoner relatert til funksjonaliteten til et respirasjonssystem hos en frisk person i ro. Ettersom sykdomstilstander endrer både fysisk bevegelsesmønstre og kroppslige prosesser, vil ikke nødvendigvis de samme antakelsene være gyldige for den resulterende modellen. Flere tilpasninger må gjøres til modellen i [25] for at den skal kunne representere en reell blodsirkulasjon som omfatter varierende gassveksling.

Utgangspunktet for modellens oppbygning i [25] benyttes også som utgangspunkt i modellen som utformes i denne oppgaven, og baseres på illustrasjonen i figur 5.1. I figuren representeres respirasjonssystemet som et system inndelt i tre avdelinger, eller reservoarer (som angitt i antakelse 1), som hver karakteriseres av sin egen spesifikke reguleringsmekanisme: hjernevevet, alveolene og kroppsvevet. Blodomløpet som knytter sammen avdelingene kategoriseres i arterielle og venøse etapper: arterielt blod fra alveolene, venøst blod fra hjernen og venøst blod fra kroppen. De venøse blodstrømmene utgjør den totale venøse blodstrømningen. I blodomløpet transporteres blodgasser mellom reservoarene, som angitt i kriterie 1. I all hovedsak kan systemet forklares med følgende trinn:

1. Karbondioksid og oksygen pustes inn i lungene. En viss mengde utveksles til alveolene.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

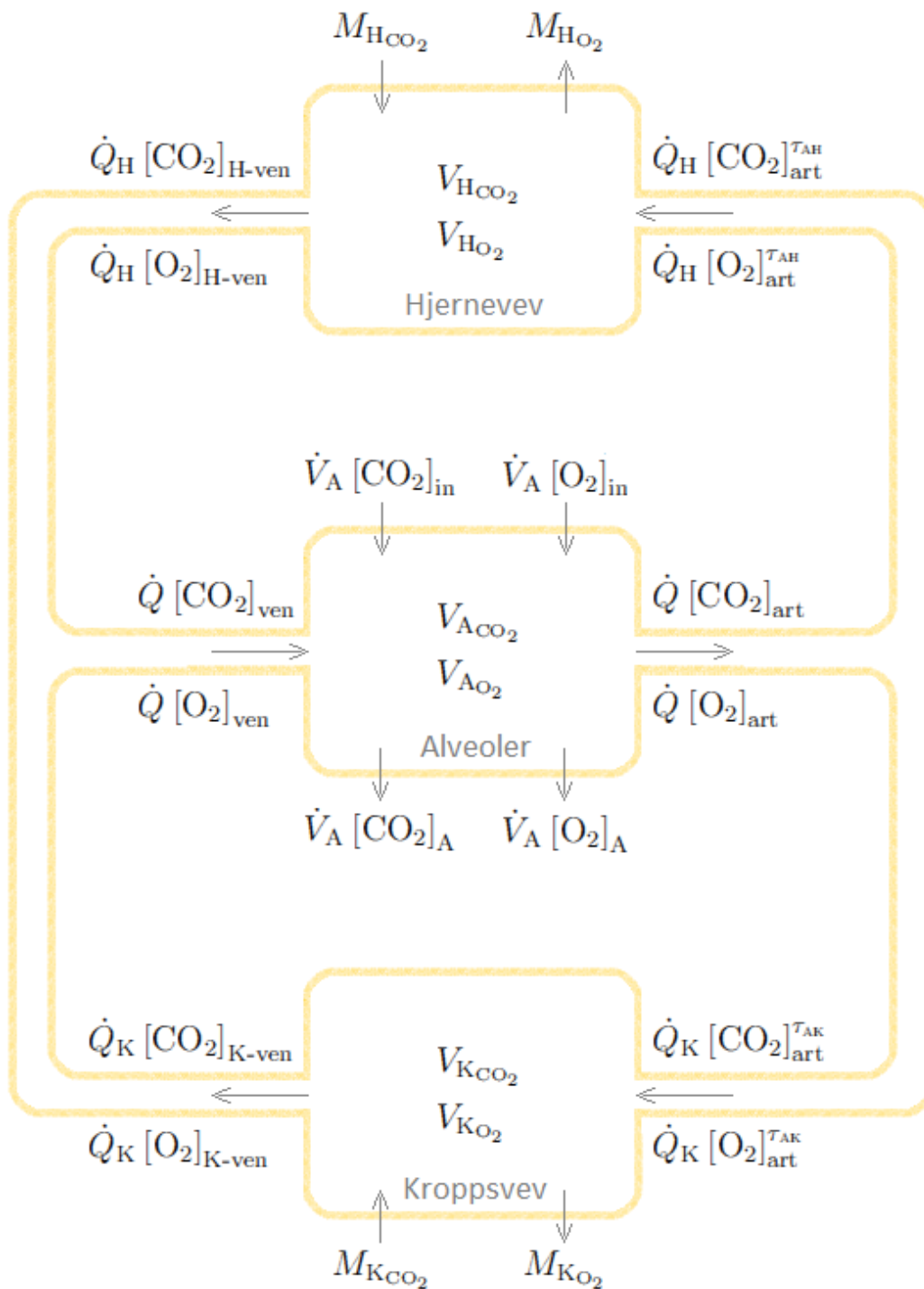
2. Karbondioksid og oksygen i arterielt blod fraktes ut i blodomløpet med blodstrømningen.
3. Karbondioksid og oksygen fraktet med det arterielle blodet ankommer vevene.
 - Hjernevevet mottar gassene med den lokale blodstrømningen, forsinket med sirkulasjonstiden mellom alveolene og hjernen.
 - Kroppsvevet mottar gassene med den lokale blodstrømningen, forsinket med sirkulasjonstiden mellom alveolene og kroppen.
4. Oksygen forbrukes og karbondioksid produseres i den lokale metabolismen.
 - Volumet av oksygen og karbondioksid henholdsvis minker og øker i hjernevevet.
 - Volumet av oksygen og karbondioksid henholdsvis minker og øker i kroppsvevet.
5. Karbondioksid og oksygen i venøst blod fra vevene fraktes ut i blodomløpet med den lokale blodstrømningen.
 - Gassene forlater hjernevevet med den lokale blodstrømningen.
 - Gassene forlater kroppsvevet med den lokale blodstrømningen.
6. Karbondioksid og oksygen fraktet med det venøse blodet ankommer alveolene med blodstrømningen.
7. Karbondioksid og oksygen som har ankommet alveolene fra blodomløpet pustes ut av lungene.

5.3.2 Autoregulering av systemet

Uttrykkene som beskriver autoreguleringen av systemet gitt av figur 5.1 utgjør basisligningene for den dynamiske modellen. Hvert reservoar inneholder til enhver tid et gitt volum av karbondioksid og oksygen: V_{ACO_2} og V_{AO_2} i alveolene, V_{HCO_2} og V_{HO_2} i hjernevevet, samt V_{KCO_2} og V_{KO_2} i kroppsvevet. Endringen i de respektive gassvolumene uttrykkes basert på figur 5.1 og er omskrevne versjoner av lign. (5)–(10) i [25] for å tilpasse variabelsymbolene. Den grunnleggende oppbygningen av ligningsparene for hvert reservoar er tilnærmet identiske for karbondioksid og oksygen.

Endring i karbondioksidvolum i hjernen er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{HCO}_2} = \left[M_{\text{HCO}_2} + \dot{Q}_{\text{H}} ([\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}} - [\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}) \right], \quad (5.3)$$



Figur 5.1: Illustrasjon av respirasjonssystemet. Hver blokk representerer ett reservoar; forbindelsene mellom hver blokk representerer blodløpet mellom dem. Det kontinuerlig varierende volumet (V) av karbondioksid og oksygen er angitt for hvert reservoar. Forbruk og produksjon i metabolismen (M), blodflyt (\dot{Q}) og alveolær minuttventilasjon (\dot{V}_A) sørger for regulering og transport av oksygen og karbondioksid gjennom hele systemet. Illustrasjonen er inspirert av figur 1 i [25].

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

der M_{HCO_2} er produksjonsraten av karbondioksid i metabolismen i hjernen, \dot{Q}_{H} er blodstrømning i hjernen, $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\text{TAH}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i hjernen som har blitt tilført med arterielt blod og $[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i venøst blod fra hjernen.

Endring i karbondioksidvolum i kroppen er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{KCO}_2} = \left[M_{\text{KCO}_2} + \dot{Q}_{\text{K}} ([\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\text{TAK}} - [\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}) \right], \quad (5.4)$$

der M_{KCO_2} er produksjonsraten av karbondioksid i metabolismen i kroppen, \dot{Q}_{K} er blodstrømning i kroppen, $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\text{TAK}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i kroppen som har blitt tilført med arterielt blod og $[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i venøst blod fra kroppen.

Endring i karbondioksidvolum i alveolene er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{ACO}_2} = \left[\dot{Q} ([\text{CO}_2]_{\text{ven}} - [\text{CO}_2]_{\text{art}}) + \dot{V}_{\text{A}} ([\text{CO}_2]_{\text{in}} - [\text{CO}_2]_{\text{A}}) \right], \quad (5.5)$$

der \dot{Q} er total blodstrømning, $[\text{CO}_2]_{\text{ven}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i venøst blod, $[\text{CO}_2]_{\text{art}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i det arterielle blodet, \dot{V}_{A} er alveolær minuttventilasjon, $[\text{CO}_2]_{\text{in}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i inhalasjonsluften og $[\text{CO}_2]_{\text{A}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i alveolene.

Endring i oksygenvolum i hjernen er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{HO}_2} = \left[-M_{\text{HO}_2} + \dot{Q}_{\text{H}} ([\text{O}_2]_{\text{art}}^{\text{TAH}} - [\text{O}_2]_{\text{H-ven}}) \right], \quad (5.6)$$

der M_{HO_2} er forbruksraten av oksygen i metabolismen i hjernen, $[\text{O}_2]_{\text{art}}^{\text{TAH}}$ er oksygenkonsentrasjon i hjernen som har blitt tilført med arterielt blod og $[\text{O}_2]_{\text{H-ven}}$ er oksygenkonsentrasjon i venøst blod fra hjernen.

Endring i oksygenvolum i kroppen er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{KO}_2} = \left[-M_{\text{KO}_2} + \dot{Q}_{\text{K}} ([\text{O}_2]_{\text{art}}^{\text{TAK}} - [\text{O}_2]_{\text{K-ven}}) \right], \quad (5.7)$$

der M_{KO_2} er forbruksraten av oksygen i metabolismen i kroppen, $[\text{O}_2]_{\text{art}}^{\text{TAK}}$ er oksygenkonsentrasjon i kroppen som har blitt tilført med arterielt blod og $[\text{O}_2]_{\text{K-ven}}$ er oksygenkonsentrasjon i venøst blod fra kroppen.

Endring i oksygenvolum i alveolene er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{AO}_2} = \left[\dot{Q} ([\text{O}_2]_{\text{ven}} - [\text{O}_2]_{\text{art}}) + \dot{V}_{\text{A}} ([\text{O}_2]_{\text{in}} - [\text{O}_2]_{\text{A}}) \right], \quad (5.8)$$

der $[\text{O}_2]_{\text{ven}}$ er oksygenkonsentrasjon i venøst blod, $[\text{O}_2]_{\text{art}}$ er oksygenkonsentrasjon i det arterielle blodet, $[\text{O}_2]_{\text{in}}$ er oksygenkonsentrasjon i inhalasjonsluften og $[\text{O}_2]_{\text{A}}$ er oksygenkonsentrasjon i alveolene.

5.3.3 Tidsforsinkelser

Hver enkelt tidsforsinkelse defineres av de respektive sirkulasjonstidene. H. T. Milhorn et al. [25] beregnet de normale sirkulasjonstidene i mennesket til å være følgende:

- Arterielt blod fra alveolene til hjernevevet: 10 s
- Arterielt blod fra alveolene til kroppsvevet: 20 s
- Venøst blod fra hjernevevet til alveolene: 30 s
- Venøst blod fra kroppsvevet til alveolene: 5 s

Tidsforsinkelsene er angitt i henhold til reservoarene blodstrømmen beveger seg mellom, basert på figur 5.1:

- τ_{AH} – Tidsforsinkelse fra alveolene til hjernevevet
- τ_{AK} – Tidsforsinkelse fra alveolene til kroppsvevet
- τ_{HA} – Tidsforsinkelse fra hjernevevet til alveolene
- τ_{KA} – Tidsforsinkelse fra kroppsvevet til alveolene

5.3.4 Alveolær minuttventilasjon

Gitt antakelse 2 og kriterie 2 i delkapittel 5.1.1 må det matematiske uttrykket for den alveolære minuttventilasjonen være en funksjon av arterielt partialtrykk av oksygen og av karbondioksid. Disse kravene oppfylles i artikkelen av B. B. Lloyd et al. fra 1958 i deres respektive lign. (2) og (4) [23], som utskrevet gir følgende uttrykk:

$$\dot{V}_A = (P_{ACO_2} - w_1) \cdot \left(w_2 \cdot 10^{\frac{w_3}{P_{AO_2} - w_4}} \right). \quad (5.9)$$

I lign. (5.9) er \dot{V}_A alveolær minuttventilasjon, P_{ACO_2} partialtrykk av karbondioksid i alveolene og P_{AO_2} partialtrykk av oksygen i alveolene. w_1 , w_2 , w_3 og w_4 er konstanter definert i [23] basert på den estimerte grafen i deres figur 5. w_1 er antatt å ha en konstant verdi litt lavere enn det normale partialtrykket av karbondioksid i hviletilstand.

Uttrykket for alveolær minuttventilasjon ble utledet ved å utføre en rekke eksperimenter på ulike individer. Eksperimentene gikk ut på å tilføre respirasjonen bestemte blandinger av oksygen, karbondioksid og nitrogen for å

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

studere påvirkningen av gassblandingene på ventilasjonsmønsteret. For hvert individ ble partialtrykket av karbondioksid og oksygen målt i alveolegassen samtidig som respirasjonsfrekvensen og den alveolære minuttventilasjonen ble målt [23].

5.3.5 Blodstrømning

Den totale blodstrømningen, eller hjerteminuttvolumet (\dot{Q}), beregnes basert på generelt medisinsk grunnlag:

$$\dot{Q} = F_{\text{puls}} \cdot SV, \quad (5.10)$$

der F_{puls} er pulsfrekvens og SV er slagvolum. F_{puls} inkluderes i modellen som en fysisk måling. SV er medisinsk definert som differansen mellom endedia-stolisk volum⁵ (EDV) og endesystolisk volum⁶ (ESV):

$$SV = EDV - ESV. \quad (5.11)$$

EDV og ESV er fysiske målinger.

Blodstrømningen i hjernen (\dot{Q}_H) er så stramt regulert at den er antatt å ha en konstant verdi (se antakelse 7 i delkapittel 5.1.1). Blodstrømningen i kroppen (\dot{Q}_K) er til enhver tid lik differansen mellom hjerteminuttvolumet og blodstrømningen i hjernen. Dette forholdet beskrives som følger [25]:

$$\dot{Q}_K = \dot{Q} - \dot{Q}_H. \quad (5.12)$$

5.3.6 Metabolismens forbruk og produksjon

Basert på antakelse 8 i delkapittel 5.1.1 defineres oksygenforbruket i metabolismen i hjernen ($M_{\text{H}_{\text{O}_2}}$), samt karbondioksidproduksjonen i metabolismen i samme avdeling ($M_{\text{H}_{\text{CO}_2}}$), som konstanter. I kroppen beregnes den metabolske oksygenforbruksraten ($M_{\text{K}_{\text{O}_2}}$) med utgangspunkt i den andelen oksygen i den kroppslige blodstrømningen som antas å utnyttes i forbrenningen:

$$M_{\text{K}_{\text{O}_2}} = \dot{Q}_K \cdot [\text{O}_2]_{\text{met,K}}, \quad (5.13)$$

⁵Blodvolumet som fyller hjertekamrene ved endt diastole (hvilefase).

⁶Blodvolumet som fyller hjertekamrene ved endt systole (kontraksjonsfase).

der $[O_2]_{\text{met,K}}$ er konsentrasjonen av oksygen i den kroppslige blodstrømmingen som definerer mengden oksygen det er antatt at forbrukes i metabolismen. Videre beregnes produksjonsraten av karbondioksid i samme avdeling (M_{KCO_2}) basert på det respiratoriske utvekslingsforholdet (RER):

$$M_{KCO_2} = RER \cdot M_{KO_2}. \quad (5.14)$$

$[O_2]_{\text{met,K}}$ kalkuleres ved å beregne hvor stor andel det kroppsmetabolske oksygenvolumet utgjør av det totale væskevolumet i kroppsreservoaret (V_K). Dette gir følgende ligning:

$$[O_2]_{\text{met,K}} = \frac{V_{K,\text{met}O_2}}{V_K}, \quad (5.15)$$

der $V_{K,\text{met}O_2}$ er oksygenvolumet som benyttes i forbrenningen i kroppsvevet.

$V_{K,\text{met}O_2}$ defineres som differansen mellom inhalert oksygenvolum ($V_{\text{in}O_2}$) og ekshalert oksygenvolum ($V_{\text{eks}O_2}$), som angitt i antakelse 9:

$$V_{K,\text{met}O_2} = V_{\text{in}O_2} - V_{\text{eks}O_2}. \quad (5.16)$$

5.3.7 Respiratorisk utvekslingsforhold

Det respiratoriske utvekslingsforholdet uttrykkes ved forholdet mellom ekshalert karbondioksidvolum ($V_{\text{eks}CO_2}$) og oksygenvolumet som benyttes i metabolismen i kroppsreservoaret ($V_{K,\text{met}O_2}$), som følger:

$$RER = \frac{V_{\text{eks}CO_2}}{V_{K,\text{met}O_2}}. \quad (5.17)$$

Gitt antakelse 10 kan $V_{\text{eks}CO_2}$ anses å representere mengden karbondioksid som produseres i metabolismen.

5.3.8 Volum av væske og gass

Volum av inhalert og ekshalert gass

Det inhalerte oksygenvolumet ($V_{\text{in}O_2}$) kalkuleres basert på luftvolumet som pustes inn for hvert åndedrag (V_{inluft}) og oksygenkonsentrasjonen i denne luften:

$$V_{\text{in}O_2} = V_{\text{inluft}} \cdot [O_2]_{\text{in}}. \quad (5.18)$$

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Videre beregnes det ekshalerte oksygenvolumet (V_{eksO_2}) med utgangspunkt i oksygenkonsentrasjonen som finnes i alveolene rett før utpust:

$$V_{\text{eksO}_2} = V_{\text{eksluft}} \cdot [\text{O}_2]_A, \quad (5.19)$$

der V_{eksluft} angir ekshalert luftvolum. Det samme prinsippet benyttes for å definere volumet av karbondioksid i den ekshalerte luften:

$$V_{\text{eksCO}_2} = V_{\text{eksluft}} \cdot [\text{CO}_2]_A. \quad (5.20)$$

Det inhalerte luftvolumet som når ned i lungene (V_{inluft}) inkluderes i modellen som en målt størrelse. Gitt utfordringen med avhengighetsløkkene som oppsto ved å definere det ekshalerte luftvolumet (V_{eksluft}) som en funksjon av $REER$ eller av V_{eksO_2} , ble en forenkling av V_{eksluft} benyttet. Basert på en medisinsk og allmenn tilnærming bestemmes V_{eksluft} å være lik det inhalerte luftvolumet:

$$V_{\text{eksluft}} = V_{\text{inluft}}. \quad (5.21)$$

Volum av væske og gass i reservoarene

Gitt antakelse 12 i delkapittel 5.1.1 antas det totale væskevolumet i hjerne-reservoaret (V_H) og kroppsreservoaret (V_K) å være konstante størrelser.

Det totale gassvolumet i alveolene (V_A), som utgjør lungereservoaret, er derimot en variabel størrelse. Det alveolære rommet ekspanderes og reduseres i løpet av hver respirasjonssyklus, men beholder et visst volum også mellom ekshalasjon og påfølgende inhalasjon. Det ekspiratoriske reservevolumet (ERV) er det maksimale volumet som er fysisk mulig å puste ut etter normal, utvungen ekshalasjon. Videre angir residualvolumet (RV) det alveolære volumet som består etter potensiell tvungen gasstømming fra lungene.

Alveolevolumets dynamiske karakteristikk impliseres i kriterie 3. Etter som V_{inluft} angir volumet av inhalasjonsluften som til enhver tid tar opp plass i lungene, antas det totale alveolære gassvolumet å være en funksjon av det inhalerte luftvolumet, det ekspiratoriske reservevolumet og residualvolumet, som følger:

$$V_A = V_{\text{inluft}} + ERV + RV. \quad (5.22)$$

Med utgangspunkt i at kun autonom ventilasjon normalt forekommer, angis ERV og RV i denne modellen som konstanter.

5.3.9 Metning av karbondioksid og oksygen

Ligningene som introduseres i dette delkapittelet er i all hovedsak hentet fra Dash og Bassingthwaighte 2010 [6]. Det henvises til denne artikkelen for detaljerte forklaringer av uttrykk og faktorer som presenteres i det følgende.

Oksygen- og karbondioksidmetning i arteriene

De ønskede kalkulerte outputverdiene fra modellen inkluderer henholdsvis arteriell oksygenmetning og karbondioksidmetning av hemoglobin ($S_{\text{art,HbO}_2}$ og $S_{\text{art,HbCO}_2}$). Disse størrelsene beregnes med utgangspunkt i et generelt ligningssett for hemoglobinetts oksygen- og karbondioksidmetning (S_{HbO_2} og S_{HbCO_2}) som introduseres i dette delkapittelet. Uttrykkene for gassmetningene er avhengige av fire variabler, som følger:

$$S_{\text{art,HbO}_2} = S_{\text{HbO}_2} (P_{\text{artO}_2}, P_{\text{artCO}_2}, pH, T), \quad (5.23a)$$

og

$$S_{\text{art,HbCO}_2} = S_{\text{HbCO}_2} (P_{\text{artO}_2}, P_{\text{artCO}_2}, pH, T) \quad (5.23b)$$

der variablene inkluderer arterielt partialtrykk av henholdsvis oksygen (P_{artO_2}) og karbondioksid (P_{artCO_2}), pH (pH) og temperatur (T). Uttrykkene for S_{HbCO_2} og S_{HbO_2} finnes i ligningssett (5.24a)–(5.24b).

Hemoglobinetts metning

Den generelle ligningen for å beregne hemoglobinetts metning av karbondioksid (S_{HbCO_2}) og oksygen (S_{HbO_2}) i et spesifikt blodvolum er følgende [6]:

$$S_{\text{HbCO}_2} = \frac{K_{\text{HbCO}_2} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m}{1 + K_{\text{HbCO}_2} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m} \quad (5.24a)$$

og

$$S_{\text{HbO}_2} = \frac{K_{\text{HbO}_2} \cdot [\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m}{1 + K_{\text{HbO}_2} \cdot [\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m}, \quad (5.24b)$$

der $[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m$ og $[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m$ er konsentrasjonen av henholdsvis karbondioksid og oksygen i de røde blodcellene. K_{HbCO_2} og K_{HbO_2} er gitt av følgende uttrykk [6]:

$$K_{\text{HbCO}_2} = \frac{m_1 + m_2 \cdot K_{\text{Hill}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m}{m_3 + m_4 \cdot K_{\text{Hill}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m} \quad (5.25a)$$

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

og

$$K_{\text{HbO}_2} = K_{\text{Hill}} \cdot \frac{m_2 \cdot [\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m + m_4}{m_1 \cdot [\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m + m_3}, \quad (5.25b)$$

der m_1, m_2, m_3 og m_4 er faktorer som varierer med hydrogenkonsentrasjonen i de røde blodcellene. K_{Hill} er definert av følgende uttrykk [6]:

$$K_{\text{Hill}} = m_5 \cdot \left(\frac{[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m}{[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^0} \right)^{n_0}, \quad (5.26)$$

der m_5 avhenger av gasskonsentrasjoner og temperaturen i de røde blodcellene, $[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^0$ er standard oksygenkonsentrasjon i de røde blodcellene og n_0 angir avvik fra Hill-koeffisienten.

Faktorer som varierer med ulike konsentrasjoner

m_1, m_2, m_3 og m_4 beregnes som følger [6]:

$$m_1 = k_1 \cdot \left(1 + \frac{k_2}{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m} \right), \quad (5.27a)$$

$$m_2 = k_3 \cdot \left(1 + \frac{k_4}{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m} \right), \quad (5.27b)$$

$$m_3 = 1 + \frac{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m}{k_5} \quad (5.27c)$$

og

$$m_4 = 1 + \frac{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m}{k_6}, \quad (5.27d)$$

der $[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m$ er hydrogenkonsentrasjonen i de røde blodcellene. k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 og k_6 er konstanter som beskriver dissosiasjon og stabilitet mellom ulike gasser.

Videre er uttrykket for m_5 definert av følgende ligning [6]:

$$m_5 = k_7 \cdot \left(\frac{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^0}{[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m} \right)^{n_{\text{H}^+}} \cdot \left(\frac{[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^0}{[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m} \right)^{n_{\text{CO}_2}} \cdot \left(\frac{T_{\text{RBC}}^0}{T_{\text{RBC}}} \right)^{n_T}, \quad (5.28)$$

der $[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^0$, $[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^0$ og T_{RBC}^0 er henholdsvis standard hydrogenkonsentrasjon, standard konsentrasjon av karbondioksid og standard temperatur i de røde blodcellene. T_{RBC} er den tilnærmede temperaturen i erytrocyttene. Indeksene n_{H^+} , n_{CO_2} og n_T varierer med henholdsvis pH , $[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m$ og T_{RBC} . k_7 er en konstant.

Opprinnelig varierer m_5 også med innhold av 2,3-DPG, men innvirkningen av denne parameteren kanselleres ved å anta at innholdet er lik normalverdien (2,3-DPG = 4,65 mM).

Konsentrasjon

$[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m$ og $[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m$ beregnes som følger [6]:

$$[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^m = \alpha_{\text{CO}_2} \cdot P_{\text{blodCO}_2} \quad (5.29a)$$

og

$$[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^m = \alpha_{\text{O}_2} \cdot P_{\text{blodO}_2}, \quad (5.29b)$$

der α_{CO_2} og α_{O_2} angir oppløselighet av henholdsvis karbondioksid og oksygen i vann og P_{blodCO_2} og P_{blodO_2} er partialtrykket av henholdsvis karbondioksid og oksygen i det spesifikke blodvolumet⁷. Variablene for partialtrykk beregnes som angitt i delkapittel 5.3.10 basert på hvilken parameter man ønsker å beregne med ligningssett (5.24a)–(5.24b).

Videre er hydrogenkonsentrasjonen i de røde blodcellene gitt som følger [6]:

$$[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^m = 10^{-pH_{\text{RBC}}}, \quad (5.30)$$

der pH_{RBC} er pH-verdien i de røde blodcellene.

Vannløselighet av gasser

α_{CO_2} og α_{O_2} kalkuleres med følgende uttrykk [6]:

$$\alpha_{\text{CO}_2} = r_\alpha \cdot (30,7 - 0,57 \cdot \Delta T_{\text{RBC}} + 0,02 \cdot (\Delta T_{\text{RBC}})^2) \quad (5.31a)$$

og

$$\alpha_{\text{O}_2} = r_\alpha \cdot (1,37 - 0,0137 \cdot \Delta T_{\text{RBC}} + 0,00058 \cdot (\Delta T_{\text{RBC}})^2), \quad (5.31b)$$

der r_α er en multipliserende faktor og ΔT_{RBC} angir forskjellen mellom den beregnede temperaturen i blodet og standardtemperatur inne i de røde blodcellene.

⁷Blodvolumet som oksygenkonsentrasjonen skal beregnes i.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Indekser

Indeksene for henholdsvis hydrogen (n_{H^+}), karbondioksid (n_{CO_2}) og temperatur (n_T) beregnes som følger [6]:

$$n_{H^+} = \begin{cases} 1, & \text{hvis } |\Delta p H_{RBC}| < 1 \cdot 10^{-6}, \\ \frac{\log(l_1) - n_{Hill} \cdot \log(s_{pH})}{\Delta p H_{RBC}}, & \text{ellers,} \end{cases} \quad (5.32a)$$

$$n_{CO_2} = \begin{cases} 1, & \text{hvis } |\Delta P_{\text{blodCO}_2}| < 1 \cdot 10^{-6}, \\ \frac{\log(l_2) - n_{Hill} \cdot \log(s_{CO_2})}{\log([CO_2]_{RBC}^0) - \log([CO_2]_{RBC}^m)}, & \text{ellers} \end{cases} \quad (5.32b)$$

og

$$n_T = \begin{cases} 1, & \text{hvis } |\Delta T_{RBC}| < 1 \cdot 10^{-6}, \\ \frac{\log(l_3) - n_{Hill} \cdot \log(s_T)}{\log(T_{RBC}^0) - \log(T_{RBC})}, & \text{ellers.} \end{cases} \quad (5.32c)$$

der l_1 og l_2 er uttrykk som varierer med konsentrasjon av hydrogen og karbondioksid i de røde blodcellene, samt partialtrykk av karbondioksid i blodet. l_3 er en konstant og n_{Hill} er Hill-koeffisienten. Videre er s_{pH} , s_{CO_2} og s_T uttrykk som varierer med henholdsvis pH , P_{blodCO_2} og T_{RBC} .

$\Delta p H_{RBC}$, $\Delta P_{\text{blodCO}_2}$ og ΔT_{RBC} angir henholdsvis differansen mellom beregnet og standard pH-verdi i de røde blodcellene; differansen mellom partialtrykket av karbondioksid i det spesifikke blodvolumet og standardpartialtrykket av karbondioksid i blod; samt differansen mellom temperaturen i blodet og standardtemperatur inne i de røde blodcellene.

Øvrige faktorer

Faktorene l_1 og l_2 er gitt av [6]:

$$l_1 = \frac{1}{k_8} \cdot \frac{m_1 \cdot [CO_2]_{RBC}^0 + m_3}{m_2 \cdot [CO_2]_{RBC}^0 + m_4} \quad (5.33a)$$

og

$$l_2 = \frac{1}{k_8} \cdot \frac{k_9 \cdot \alpha_{CO_2}^0 \cdot P_{\text{blodCO}_2} + k_{10}}{k_{11} \cdot \alpha_{CO_2}^0 \cdot P_{\text{blodCO}_2} + k_{12}}, \quad (5.33b)$$

der $\alpha_{CO_2}^0$ er oppløselighet av karbondioksid i vann ved $T_{RBC} = T_{RBC}^0$ og k_8 , k_9 , k_{10} , k_{11} og k_{12} er konstanter.

Faktorene s_{pH} , s_{CO_2} og s_T defineres som følger [6]:

$$s_{pH} = \alpha_{O_2}^0 \cdot q_{pH}, \quad (5.34a)$$

5.3. RESULTAT

$$s_{\text{CO}_2} = \alpha_{\text{O}_2}^0 \cdot q_{\text{CO}_2} \quad (5.34b)$$

og

$$s_T = \alpha_{\text{O}_2} \cdot q_T, \quad (5.34c)$$

der $\alpha_{\text{O}_2}^0$ er oppløselighet av oksygen i vann ved $T_{\text{RBC}} = T_{\text{RBC}}^0$.

Videre er faktorene q_{pH} , q_{CO_2} og q_T gitt av følgende uttrykk [6]:

$$q_{pH} = 26,765 - 21,279 \cdot \Delta pH_{\text{RBC}} + 8,872 \cdot (\Delta pH_{\text{RBC}})^2 \quad (5.35a)$$

$$q_{\text{CO}_2} = 26,80 + 0,0428 \cdot \Delta P_{\text{blodCO}_2} + 3,64 \cdot 10^{-5} \cdot (\Delta P_{\text{blodCO}_2})^2 \quad (5.35b)$$

og

$$q_T = 26,75 + 1,4945 \cdot \Delta T_{\text{RBC}} + 0,04335 \cdot (\Delta T_{\text{RBC}})^2 + 0,0007 \cdot (\Delta T_{\text{RBC}})^3. \quad (5.35c)$$

Differanser

ΔpH_{RBC} angir differansen mellom beregnet (pH_{RBC}) og standard (pH_{RBC}^0) pH-verdi i de røde blodcellene [6]:

$$\Delta pH_{\text{RBC}} = pH_{\text{RBC}} - pH_{\text{RBC}}^0. \quad (5.36)$$

pH_{RBC} beregnes basert på målt pH-verdi i blodplasma (pH) minus normalavviket mellom pH-verdien i blodplasma og pH-verdien i de røde blodcellene:

$$pH_{\text{RBC}} = pH - 0,16. \quad (5.37)$$

$\Delta P_{\text{blodCO}_2}$ angir differansen mellom partialtrykket av karbondioksid i det spesifikke blodvolumet (P_{blodCO_2}) og standardpartialtrykket av karbondioksid i blod ($P_{\text{blodCO}_2}^0$) [6]:

$$\Delta P_{\text{blodCO}_2} = P_{\text{blodCO}_2} - P_{\text{blodCO}_2}^0. \quad (5.38)$$

ΔT_{RBC} kalkuleres som følger [6]:

$$\Delta T_{\text{RBC}} = T_{\text{RBC}} - T_{\text{RBC}}^0, \quad (5.39)$$

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

der T_{RBC} er temperaturen i blodet og T_{RBC}^0 er standardtemperatur inne i de røde blodcellene. T_{RBC} antas å være lik målt kroppstemperatur (T) [6]:

$$T_{\text{RBC}} = T. \quad (5.40)$$

T inkluderes i modellen som en målt verdi. Avhengig av hvor temperaturen måles (rektalt, oralt, i øret eller i armhulen) må verdien potensielt justeres for å representere kjernetemperaturen, slik at standardtemperaturen er 37 °C.

5.3.10 Partialtrykk av karbondioksid og oksygen

Partialtrykk av karbondioksid

Partialtrykket av karbondioksid i alveolært blodvolum, før og etter forflytning til hjerne- eller kroppsreservoaret, omfatter følgende variabler:

- P_{ACO_2} – Alveolært partialtrykk av karbondioksid
- $P_{\text{ACO}_2}^{\text{TAH}}$ – Partialtrykk av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til hjerneresevoaret
- $P_{\text{ACO}_2}^{\text{TAK}}$ – Partialtrykk av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret

Videre inkluderer partialtrykket av karbondioksid i venøst blod, før og etter forflytning til lungeresevoaret, følgende variabler:

- $P_{\text{H-venCO}_2}$ – Hjernevenøst partialtrykk av karbondioksid
- $P_{\text{H-venCO}_2}^{\text{THA}}$ – Partialtrykk av karbondioksid i hjernevenøst blodvolum etter forflytning til alveolene
- $P_{\text{K-venCO}_2}$ – Kroppsvenøst partialtrykk av karbondioksid
- $P_{\text{K-venCO}_2}^{\text{TKA}}$ – Partialtrykk av karbondioksid i kroppsvenøst blodvolum etter forflytning til alveolene

Disse kan alle defineres av samme empiriske ligning basert på antakelse 3 og 4 i delkapittel 5.1.1 [25]:

$$P_{\text{avdeling/etappeCO}_2}^{\tau} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{avdeling/vev}}^{\tau} \quad (5.41)$$

5.3. RESULTAT

der $P_{\text{avdeling/etappe}_{\text{CO}_2}}^\tau$ er partialtrykket av karbondioksid i den spesifikke avdelingen (alveolene) eller etappen (venøst blod fra hjernen eller kroppen), potensielt tidsforsinket med τ ; P_{atm} er det normale atmosfæretrykket og $[\text{CO}_2]_{\text{avdeling/vev}}^\tau$ er konsentrasjonen av karbondioksid i den samme avdelingen (alveolene) eller det respektive vevet (hjerne- eller kroppsvevet), potensielt tidsforsinket med τ .

Det spesifikke uttrykket for hver av variablene finnes i lign. (A.2)–(A.8) i appendiks A.2.2.

Videre kan partialtrykket av karbondioksid i arterielt blodvolum, før og etter forflytning til hjerne- eller kroppsreservoaret, uttrykkes som følger basert på antakelse 3 [25]:

$$P_{\text{artCO}_2} = P_{\text{ACO}_2}, \quad (5.42a)$$

$$P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AH}}} = P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AH}}} \quad (5.42b)$$

og

$$P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AK}}} = P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AK}}}, \quad (5.42c)$$

der P_{artCO_2} er partialtrykket av karbondioksid i det arterielle blodet før forflytning og $P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AH}}}$ og $P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AK}}}$ er partialtrykk av karbondioksid i arterielt blodvolum etter forflytning til henholdsvis hjerne- og kroppsreservoaret.

Alveolært og arterielt partialtrykk av oksygen

I alveolene beregnes partialtrykket av oksygen basert på oksygenkonsentrasjonen i avdelingen, som følger [25]:

$$P_{\text{AO}_2} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}. \quad (5.43)$$

Partialtrykket av oksygen i arterielt blodvolum, før og etter forflytning til hjerne- eller kroppsreservoaret, omfatter følgende variabler:

- P_{artO_2} – Arterielt partialtrykk av oksygen
- $P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AH}}}$ – Partialtrykk av oksygen i arterielt blodvolum etter forflytning til hjernerreservoaret
- $P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AK}}}$ – Partialtrykk av oksygen i arterielt blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Disse variablene defineres basert på uttrykket for det respektive alveolære partialtrykket med utgangspunkt i antakelse 5 i delkapittel 5.1.1, som følger [25]:

$$P_{\text{artO}_2}^\tau = r_{\text{O}_2} \cdot P_{\text{atm}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}^\tau, \quad (5.44)$$

der $P_{\text{A}_{\text{O}_2}}^\tau$ er partialtrykket av oksygen i alveolene, potensielt tidsforsinket med τ ; r_{O_2} er det konstante normalforholdet mellom partialtrykk av oksygen i arterielt og alveolært blod og $[\text{O}_2]_{\text{A}}^\tau$ er oksygenkonsentrasjonen i alveolært blod, potensielt tidsforsinket med τ .

Det spesifikke uttrykket for hver av de arterielle variablene finnes i lign. (A.9)–(A.11) i appendiks A.2.2.

Venøst partialtrykk av oksygen

Partialtrykket av oksygen i venøst blodvolum, før og etter forflytning fra etappene til lungereservoaret, omfatter følgende variabler:

- $P_{\text{H-venO}_2}$ – Hjernevenøst partialtrykk av oksygen
- $P_{\text{H-venO}_2}^{\text{THA}}$ – Partialtrykk av oksygen i hjernevenøst blod etter forflytning til alveolene
- $P_{\text{K-venO}_2}$ – Kroppsvenøst partialtrykk av oksygen
- $P_{\text{K-venO}_2}^{\text{TKA}}$ – Partialtrykk av oksygen i kroppsvenøst blod etter forflytning til alveolene

Disse variablene uttrykkes basert på antakelse 6 i delkapittel 5.1.1 som følger [25]:

$$P_{\text{venO}_2}^\tau = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{vev}}^\tau, \quad (5.45)$$

der $P_{\text{venO}_2}^\tau$ er partialtrykket av oksygen i venøst blod, potensielt tidsforsinket med τ ; α er den konstante oppløselighetskoeffisienten til oksygen ved kroppstemperatur⁸ og $[\text{O}_2]_{\text{vev}}^\tau$ er oksygenkonsentrasjonen i det respektive vevet, potensielt tidsforsinket med τ .

Det spesifikke uttrykket for hver av variablene finnes i lign. (A.12)–(A.15) i appendiks A.2.2.

⁸ $T = 37$ °C.

5.3.11 Konsentrasjoner i blodbanen og luftveiene

Sirkulasjonen av oksygen og karbondioksid i blodomløpet forårsaker endring av gasskonsentrasjonen i hvert reservoar og i etappene mellom reservoarene over tid. Karbondioksid- og oksygenkonsentrasjon i de ulike etappene, før og etter forflytning til påfølgende reservoar, defineres i det følgende.

Inhalerte konsentrasjoner

Oksygenkonsentrasjonen i den inhalerte luften ($[O_2]_{in}$) er det antatt at reguleres i forbindelse med oksygentilførsel. Denne variabelen er derfor modellens kontrollerte input. Konsentrasjonen av karbondioksid i det samme luftvolumet ($[CO_2]_{in}$) er under normale forhold svært lav, og er antatt å ha en konstant verdi.

Oksygenkonsentrasjon i arterielt og venøst blod

I arterielt og venøst blod fraktes blodgassene mellom reservoarene. Oksygenkonsentrasjoner i arterielt blodvolum, før og etter forflytning til hjerne- eller kroppsreservoaret, inkluderer:

1. $[O_2]_{art}$ – Arteriell oksygenkonsentrasjon
2. $[O_2]_{art}^{T_{AH}}$ – Oksygenkonsentrasjon i arterielt blodvolum etter forflytning til hjernerreservoaret
3. $[O_2]_{art}^{T_{AK}}$ – Oksygenkonsentrasjon i arterielt blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret

Videre finnes følgende konsentrasjoner i venøst blodvolum, før og etter forflytning til lungereservoaret:

1. $[O_2]_{H-ven}$ – Hjernevenøs oksygenkonsentrasjon
2. $[O_2]_{H-ven}^{T_{HA}}$ – Oksygenkonsentrasjon i hjernevenøst blodvolum etter forflytning til alveolene
3. $[O_2]_{K-ven}$ – Kroppsvenøs oksygenkonsentrasjon
4. $[O_2]_{K-ven}^{T_{KA}}$ – Oksygenkonsentrasjon i kroppsvenøst blodvolum etter forflytning til alveolene

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

I etappene bestemmes oksygenkonsentrasjonen ($[O_2]_{\text{etappe}}$) i et spesifikt blodvolum (målt i ml/ml) av følgende ligning⁹ [6]:

$$[O_2]_{\text{etappe}} = 22,256 \cdot [O_2]_{\text{tot}}^m, \quad (5.46)$$

der $[O_2]_{\text{tot}}^m$ er det totale oksygeninnholdet målt i M som beregnes av fritt og bundet oksygen ($[O_2]_{\text{fri}}^m, [O_2]_{\text{bu}}^m$) i blodomløpet [6]:

$$[O_2]_{\text{tot}}^m = [O_2]_{\text{fri}}^m + [O_2]_{\text{bu}}^m. \quad (5.47)$$

Fritt og bundet oksygen defineres som følger [6]:

$$[O_2]_{\text{fri}}^m = k_{\text{Hct}} \cdot [O_2]_{\text{RBC}}^m \quad (5.48)$$

og

$$[O_2]_{\text{bu}}^m = k_{\text{bu}} \cdot S_{\text{HbO}_2}, \quad (5.49)$$

der k_{Hct} er volumfraksjonen av vann i blod (plasma og røde blodceller) ved hematokrit lik normalverdien $\text{Hct} = 0,45$. k_{bu} er en koeffisient definert av hematokrit og hemoglobinkonsentrasjonen i de røde blodcellene.

En oversikt over hvilket partialtrykk av henholdsvis oksygen (P_{blodO_2}) og karbondioksid (P_{blodCO_2}) som benyttes for å beregne verdien av konsentrasjonvariabelen ($[O_2]_{\text{etappe}}$) finnes i tabell A.1 i appendiks A.2.3.

Det venøse blodet som frakter det resterende oksygenet tilbake til alveolene er en blanding av venøst blod fra hjerneresevoaret og venøst blod fra kroppsresevoaret. Oksygenkonsentrasjonen i venøst blod ($[O_2]_{\text{ven}}$) uttrykkes med følgende ligning [25]:

$$[O_2]_{\text{ven}} = \frac{\dot{Q}_H \cdot [O_2]_{\text{H-ven}}^{\tau_{\text{HA}}} + \dot{Q}_K \cdot [O_2]_{\text{K-ven}}^{\tau_{\text{KA}}}}{\dot{Q}}. \quad (5.50)$$

Karbondioksidkonsentrasjon i arterielt blod

Karbondioksidkonsentrasjon i arterielt blodvolum, før og etter forflytning til hjerne- eller kroppsresevoaret, beskrives av følgende generelle ligning [25]:

$$[CO_2]_{\text{art}}^{\tau} = w_5 \left(P_{\text{ACO}_2}^{\tau} \right)^{w_6}, \quad (5.51)$$

der $[CO_2]_{\text{art}}^{\tau}$ er konsentrasjonen av karbondioksid i arterielt blod, eventuelt tidsforsinket med gitt τ , og $P_{\text{ACO}_2}^{\tau}$ er partialtrykk av karbondioksid i arterielt blod, eventuelt tidsforsinket med gitt τ . w_5 og w_6 er konstante verdier [25].

Lign. (5.51) gjelder for følgende variabler:

⁹Koeffisienten i lign. (5.46) konverterer enheten fra M til ml/ml [6].

1. $[\text{CO}_2]_{\text{art}}$ – Arteriell konsentrasjon av karbondioksid
2. $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}}$ – Konsentrasjon av karbondioksid i arterielt blodvolum etter forflytning til hjerneresevoaret
3. $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AK}}}$ – Konsentrasjon av karbondioksid i arterielt blodvolum etter forflytning til kroppsresevoaret

Spesifikke ligninger for $[\text{CO}_2]_{\text{art}}$, $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}}$ og $[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AK}}}$ finnes i lign. (A.16)–(A.18) i appendiks A.2.4.

Karbondioksidkonsentrasjon i venøst blod

Konsentrasjonen av karbondioksid i venøst blod ($[\text{CO}_2]_{\text{ven}}$) følger samme prinsipp som lign. (5.50) [25]:

$$[\text{CO}_2]_{\text{ven}} = \frac{\dot{Q}_{\text{H}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}^{\tau_{\text{HA}}} + \dot{Q}_{\text{K}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}^{\tau_{\text{KA}}}}{\dot{Q}}, \quad (5.52)$$

der $[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}^{\tau_{\text{HA}}}$ og $[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}^{\tau_{\text{KA}}}$ er karbondioksidkonsentrasjon i det alveolære blodvolumet som har blitt tilført med venøst blod fra henholdsvis hjernen og kroppen.

Gasskonsentrasjon i etappene er direkte avhengig av partialtrykket av den samme gassen. Gitt antakelse 4 i delkapittel 5.1.1 kan derfor følgende likheter defineres for de etappevise konsentrasjonsverdiene i venøst blod fra hjernen ($[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}$) og kroppen ($[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}$) [25]:

$$[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}} = [\text{CO}_2]_{\text{H}} \quad (5.53)$$

og

$$[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}} = [\text{CO}_2]_{\text{K}}. \quad (5.54)$$

Antakelsen er også anvendelig for de respektive konsentrasjonsverdiene etter det hjernevenøse og det kroppsvenøse blodvolumets forflytning til alveolene (henholdsvis $[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}^{\tau_{\text{HA}}}$ og $[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}^{\tau_{\text{KA}}}$) [25]:

$$[\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}^{\tau_{\text{HA}}} = [\text{CO}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}} \quad (5.55)$$

og

$$[\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}^{\tau_{\text{KA}}} = [\text{CO}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}}. \quad (5.56)$$

5.3.12 Konsentrasjoner i reservoarene

Hemoglobinet metning av karbondioksid og oksygen i arterielt blod ($S_{\text{art,HbCO}_2}$, $S_{\text{art,HbO}_2}$), beregnet basert på uttrykkene for S_{HbCO_2} og S_{HbO_2} angitt i ligningssett (5.24a)–(5.24b), er implisitte funksjoner av P_{artCO_2} , P_{artO_2} , pH og T . Ettersom P_{artCO_2} og P_{artO_2} videre er funksjoner av henholdsvis $[\text{CO}_2]_A$ og $[\text{O}_2]_A$ er det ønskelig at hele systemet representeres av ligninger som uttrykker endringen i nettopp konsentrasjonsverdier i de ulike avdelingene. Dette kan oppnås ved omskriving av de opprinnelige systemligningene gitt av lign. (5.3)–(5.8).

Spesifikke gasskonsentrasjoner

Hvert spesifikke gassvolum kan uttrykkes som produktet av reservoarets totale volum og den spesifikke gasskonsentrasjonen. Endringen i hvert enkelt gassvolum beskrives av den deriverte størrelsen med hensyn til tid. For hvert gassvolum kan disse sammenhengene uttrykkes som følger:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{avdeling}_{\text{gass}}} = \frac{d}{dt} \left(V_{\text{avdeling}} \cdot [\text{gass}]_{\text{avdeling}} \right), \quad (5.57)$$

der $V_{\text{avdeling}_{\text{gass}}}$ angir volumet av gitt gass i gitt reservoar, V_{avdeling} angir totalvolumet i gitt reservoar og $[\text{gass}]_{\text{avdeling}}$ angir konsentrasjonen av gitt gass i gitt reservoar.

Gitt at det totale volumet i hjernen (V_H) og i kroppen (V_K) er antatt å være konstant, vil det spesifikke gassvolumet i disse reservoarene kun variere med den spesifikke gasskonsentrasjonen, som følger:

$$\frac{d}{dt}V_{H_{\text{gass}}} = V_H \cdot \frac{d}{dt} [\text{gass}]_H \quad (5.58)$$

og

$$\frac{d}{dt}V_{K_{\text{gass}}} = V_K \cdot \frac{d}{dt} [\text{gass}]_K, \quad (5.59)$$

der $V_{H_{\text{gass}}}$ og $V_{K_{\text{gass}}}$ angir volumet av den gitte gassen i henholdsvis hjernen og kroppen, og $[\text{gass}]_H$ og $[\text{gass}]_K$ angir konsentrasjonen av den gitte gassen i de respektive reservoarene. Endringen i det spesifikke gassvolumet i alveolene beregnes basert på lign. (5.57) ved å anvende produktregelen for derivasjon:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V_{A_{\text{gass}}} &= \frac{d}{dt} (V_A \cdot [\text{gass}]_A) \\ &= \frac{d}{dt}V_A \cdot [\text{gass}]_A + V_A \cdot \frac{d}{dt} [\text{gass}]_A, \end{aligned} \quad (5.60)$$

der $V_{A_{\text{gass}}}$ og $[\text{gass}]_A$ er henholdsvis det spesifikke gassvolumet og den spesifikke gasskonsentrasjonen i alveolene. V_A angir det totale gassvolumet i alveolene. Omskriving av lign. (5.58)–(5.60) gir følgende uttrykk for spesifikke gasskonsentrasjoner i henholdsvis hjernen, kroppen og alveolene:

$$\frac{d}{dt} [\text{gass}]_H = \frac{1}{V_H} \cdot \frac{d}{dt} V_{H_{\text{gass}}}, \quad (5.61a)$$

$$\frac{d}{dt} [\text{gass}]_K = \frac{1}{V_K} \cdot \frac{d}{dt} V_{K_{\text{gass}}} \quad (5.61b)$$

og

$$\frac{d}{dt} [\text{gass}]_A = \frac{1}{V_A} \cdot \left(\frac{d}{dt} V_{A_{\text{gass}}} - \frac{d}{dt} V_A \cdot [\text{gass}]_A \right), \quad (5.61c)$$

der $\frac{d}{dt} V_A = \frac{d}{dt} V_{\text{inluft}}$, ved derivasjon av lign. (5.22).

Endring i gasskonsentrasjonene

Ved å definere karbondioksid eller oksygen som gasstypen i variablene $[\text{gass}]_H$, $[\text{gass}]_K$ og $[\text{gass}]_A$, oppnås de seks variablene som angir gasskonsentrasjonene i hvert reservoar:

- $[\text{CO}_2]_H$ – Konsentrasjon av karbondioksid i hjernevevet
- $[\text{CO}_2]_K$ – Konsentrasjon av karbondioksid i kroppsvevet
- $[\text{CO}_2]_A$ – Konsentrasjon av karbondioksid i alveolene
- $[\text{O}_2]_H$ – Konsentrasjon av oksygen i hjernevevet
- $[\text{O}_2]_K$ – Konsentrasjon av oksygen i kroppsvevet
- $[\text{O}_2]_A$ – Konsentrasjon av oksygen i alveolene

Endring i disse konsentrasjonene over tid beskrives av et sett med differensialligninger. Ved å substituere uttrykkene for endringen av de spesifikke gassvolumene gitt av lign. (5.3)–(5.8) inn i ligningssett (5.61a)–(5.61c) oppnås de respektive ligningene. Substitusjonen gjøres i det følgende.

Endringen i konsentrasjon av karbondioksid i henholdsvis hjernen ($\frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_H$), kroppen ($\frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_K$) og alveolene ($\frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_A$) er beskrevet av:

$$\frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_H = \frac{1}{V_H} \left[M_{\text{HCO}_2} + \dot{Q}_H ([\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}} - [\text{CO}_2]_{\text{H-ven}}) \right], \quad (5.62a)$$

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

$$\frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_{\text{K}} = \frac{1}{V_{\text{K}}} \left[M_{\text{KCO}_2} + \dot{Q}_{\text{K}} ([\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AK}}} - [\text{CO}_2]_{\text{K-ven}}) \right] \quad (5.62b)$$

og

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [\text{CO}_2]_{\text{A}} = \frac{1}{V_{\text{A}}} \left[\dot{Q} ([\text{CO}_2]_{\text{ven}} - [\text{CO}_2]_{\text{art}}) \right. \\ \left. + \dot{V}_{\text{A}} ([\text{CO}_2]_{\text{in}} - [\text{CO}_2]_{\text{A}}) - \frac{d}{dt} V_{\text{inluft}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{A}} \right]. \end{aligned} \quad (5.62c)$$

Videre er endringen i oksygenkonsentrasjon i henholdsvis hjernen ($\frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{H}}$), kroppen ($\frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{K}}$) og alveolene ($\frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{A}}$) beskrevet som følger:

$$\frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{H}} = \frac{1}{V_{\text{H}}} \left[-M_{\text{HO}_2} + \dot{Q}_{\text{H}} ([\text{O}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}} - [\text{O}_2]_{\text{H-ven}}) \right], \quad (5.63a)$$

$$\frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{K}} = \frac{1}{V_{\text{K}}} \left[-M_{\text{KO}_2} + \dot{Q}_{\text{K}} ([\text{O}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AK}}} - [\text{O}_2]_{\text{K-ven}}) \right] \quad (5.63b)$$

og

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [\text{O}_2]_{\text{A}} = \frac{1}{V_{\text{A}}} \left[\dot{Q} ([\text{O}_2]_{\text{ven}} - [\text{O}_2]_{\text{art}}) \right. \\ \left. + \dot{V}_{\text{A}} ([\text{O}_2]_{\text{in}} - [\text{O}_2]_{\text{A}}) - \frac{d}{dt} V_{\text{inluft}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}} \right]. \end{aligned} \quad (5.63c)$$

Konsentrasjonsuttrykkene defineres eksplisitt ved å integrere differensialligningene i ligningssett (5.62a)–(5.62c) og (5.63a)–(5.63c). Beregningene vises ikke i dette arbeidet.

Forflytning mellom reservoarene

Karbondioksid- og oksygenkonsentrasjoner i ulike lokasjoner i blodomløpet beveger seg med blodstrømmen mellom reservoarene. Med utgangspunkt i antakelse 13 og 14 definert i delkapittel 5.1.1 anses verdien til en gitt konsentrasjon å være den samme også etter at det spesifikke blodvolumet har forflyttet seg til et annet reservoar. Selve forflytningen identifiseres ved en tidsforsinkelse bestemt av sirkulasjonstiden mellom de respektive reservoarene.

Konsentrasjonsvariablene beskrives og defineres i det følgende. Samtlige uttrykk er hentet fra den generelle definisjonen i Milhorn et al. [25].

Konsentrasjon av karbondioksid i cerebralt blodvolum etter forflytning til alveolene:

$$[\text{CO}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}} = [\text{CO}_2]_{\text{H}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{HA}}. \quad (5.64)$$

Konsentrasjon av karbondioksid i kroppslig blodvolum etter forflytning til alveolene:

$$[\text{CO}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}} = [\text{CO}_2]_{\text{K}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{KA}}. \quad (5.65)$$

Konsentrasjon av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til hjernerereservoaret:

$$[\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}} = [\text{CO}_2]_{\text{A}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{AH}}. \quad (5.66)$$

Konsentrasjon av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret:

$$[\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}} = [\text{CO}_2]_{\text{A}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{AK}}. \quad (5.67)$$

Konsentrasjon av oksygen i cerebralt blodvolum etter forflytning til alveolene:

$$[\text{O}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}} = [\text{O}_2]_{\text{H}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{HA}}. \quad (5.68)$$

Konsentrasjon av oksygen i kroppslig blodvolum etter forflytning til alveolene:

$$[\text{O}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}} = [\text{O}_2]_{\text{K}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{KA}}. \quad (5.69)$$

Konsentrasjon av oksygen i alveolært blodvolum etter forflytning til hjernerereservoaret:

$$[\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}} = [\text{O}_2]_{\text{A}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{AH}}. \quad (5.70)$$

Konsentrasjon av oksygen i alveolært blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret:

$$[\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}} = [\text{O}_2]_{\text{A}} \text{ forsinket med } \tau_{\text{AK}}. \quad (5.71)$$

5.3.13 Modellering i Simulink

I generelle trekk er Simulink-modellens elementer utarbeidet som følger: Beregningen av etappevise konsentrasjoner av oksygen, før og etter forflytning til påfølgende reservoar ($[\text{O}_2]_{\text{etappe}}$, gitt av lign. (5.46)), har blitt gjort ved

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

hjelp av matematiske funksjoner i MATLAB. Øvrige ligninger har blitt implementert som rene blokkfunksjoner. Tidsforsinkelser har blitt implementert med transportforsinkelsesblokker.

Modellen er enda ikke ferdig implementert i Simulink, og ligger derfor ikke vedlagt oppgaven.

5.4 Analyse

5.4.1 Luft- og blodstrømninger

Alveolær minuttventilasjon

Den alveolære minuttventilasjonen (uttrykt i lign. (5.9)) endres i samsvar med det alveolære partialtrykket av både oksygen og karbondioksid. Gitt posisjonen til de to variablene i ligningen er det tydelig at variasjoner i karbondioksidinnholdet har en større påvirkning på ventilasjonen enn oksygeninnholdet. Videre ser man at en økning i partialtrykket av karbondioksid stimulerer respirasjonen, mens en økning i oksygenpartialtrykket derimot reduserer minuttventilasjonen.

Blodstrømning

Uttrykket som beskriver hjerteminuttvolumet (lign. (5.10)) baserer seg kun på målte størrelser. Ligningen er sammensatt av parametrene slagvolum og pulsfrekvens, og representerer dermed den grunnleggende beskrivelsen av hjertefunksjonen angitt i delkapittel 3.1.3.

Sirkulasjonstider

Sirkulasjonstidene som definerer de ulike tidsforsinkelsene (se delkapittel 5.3.3) representerer en variert forflytningskarakteristikk mellom reservoarene. Arterielt blod fra alveolene bruker fire ganger så lang tid på å nå kroppsreservoaret som det kroppsvenøse blodet bruker på å returnere til alveolene. Et reversert tidsmønster sees mellom alveolene og hjerne-reservoaret: det arterielle blodet transporteres til hjernevevet på en tredjedel av tiden det tar den venøse blodstrømningen fra hjernen å nå alveolene. På generell basis ankommer det arterielle blodet hjernevevet dobbelt så raskt som det

når kroppsveet. Det venøse blodet bruker dog seks ganger så lang tid på retur til alveolene fra hjernevevet som fra kroppsvevet. Totalt er strømmingen mellom alveoler og kroppsreservoar betydelig raskere enn strømmingen mellom alveolene og hjernerereservoaret.

5.4.2 Variasjoner i metabolismen

Forbruk og produksjon

Hvor mye oksygen cellene forbruker i forbrenningsprosessen og hvor mye avfallsstoffer som produseres i form av karbondioksid avhenger hovedsakelig av hva kroppen til enhver tid har behov for av energitilførsel. Som beskrevet i delkapittel 3.1.1 kan dermed nødvendigheten av muskelbevegelse, uttrykt ved aktivitetsnivå, gi et godt grunnlag for å kategorisere variasjoner i metabolismen. Aktivitetsnivået påvirker mengden luft som inhaleres og ekshaleres. Gassvolumene som tar del i kroppsforbrenningen til enhver tid beregnes basert på differansen mellom inhalert og ekshalert oksygenvolum, som føres med den kroppslige blodstrømmingen i det arterielle blodet, samt det respiratoriske utvekslingsforholdet.

Respiratorisk utvekslingsforhold

Det respiratoriske utvekslingsforholdet uttrykkes basert på gassvolumparametere som angir allerede oppbrukt oksygenvolum og produsert karbondioksidvolum. I så måte er variabelen en funksjon av utfallet av nylig metabolsk aktivitet i kroppen.

5.4.3 Volum og volumendringer

Endring i reservoarenes spesifikke gassvolum

Ligningene for systemets autoregulering av karbondioksid- og oksygenvolum i reservoarene (lign. (5.3)–(5.8)) er utledet med utgangspunkt i figur 5.1. Uttrykkene beskriver bevegelse av spesifikke gassvolum inn i og ut av systemet, samt mellom reservoarene, realisert av alveolær ventilasjon og respektive blodstrømninger. Konsentrasjonen av den spesifikke gassen i tilhørende avdeling og etapper multipliseres med luft- og blodstrømning for å angi korrekt gassvolumandel av totalt strømningsvolum.

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Videre er metabolismens deltakelse i gassutvekslingen representert ved forbruk av oksygen og produksjon av karbondioksid i hjerne- og kroppsvevet.

Inhalert og ekshalert volum

Spesifikke gassvolum i inn- og utpust berenges basert på totalt inhalert og ekshalert luftvolum, samt spesifikke gasskonsentrasjoner. Dette impliserer at mengden oksygen som tilføres inhalasjonsluften er direkte relatert til justering ved oksygenterapi, som angitt i delkapittel 3.3. Videre utelates beskrivelsen av den minimale volumendringen i utpustet luftvolum som forårsakes av gassutvekslingen, ved å angi ekshalert luftmengde som identisk med inhalert volum.

Reservoarenes totalvolum

Antakelsen om konstant væskevolum i kropps- og hjerneresservoaret reflekterer de minimale variasjonene i disse avdelingene. Det totale gassvolumet i alveolene varierer med luftmengden som beveger seg inn i og ut av lungene, men defineres også av en gassansamling som ved enden av hver respirasjonsyklus forhindrer lungene i å klappe sammen. En eventuell sammenklapping hadde medført en betydelig større fysisk motstand ved ny innpust.

5.4.4 Metning

Ligningssettet som benyttes for å kalkulere hemoglobinetts karbondioksid- og oksygenmetning et gitt sted i blodomløpet (ligningssett (5.24a)–(5.24b)) er omfattende, men baserer seg på kun fire avhengighetsvariabler: pH-verdi (pH) og kroppstemperatur (T), som begge er inkludert i modellen som målinger, samt partialtrykket av henholdsvis karbondioksid og oksygen i det respektive blodvolumet (P_{blodCO_2} og P_{blodO_2}). Gitt avhengigheten av pH og partialtrykket av karbondioksid, samt deres påvirkning av oksygenaktivitet, kan konsekvensene av Bohr-effekten sees ved den visuelle kurveforskyvningen av ODC.

Avhengigheten av pH-verdien i erytrocyttene heller enn i blodplasma ved beregningen av metning gjenspeiler videre viktigheten av mikromiljøet inne i de røde blodcellene i forbindelse med endringer i oksygenaffiniteten til det gitte hemoglobinvolumet. Hydrogenaktiviteten uttrykkes i form av hydrogen-ionekonsentrasjonen basert på den kjente pH-verdien. Dette har

blitt gjort ved å omskrive den negative Briggske logaritmen i lign. (4.5) for å uttrykke $[H^+]$ som funksjon av pH. Kalkulering av karbondioksid- og oksygenkonsentrasjonen i erytrocyttene (ligningssett (5.29a)–(5.29b)) følger Henrys lov (gitt i lign. (4.4)).

Uttrykket for hemoglobins oksygenmetning kan avsløre hypoksi forårsaket av hypoksemi i et gitt vev ved observerte S_{HbO_2} -verdier lavere enn en gitt kontrollverdi.

5.4.5 Partialtrykk

Gitt de generelle ligningene for spesifikke gasspartialtrykk i blodomløpet (lign. (5.41)–(5.45)), ser man tydelig den felles relasjonen til omgivelsestrykket. I denne modellen er dette trykket antatt å være det normale atmosfæretrykket. Uttrykkene for karbondioksid er alle angitt på samme form grunnet gassens raske diffusjonsegenskaper. Disse sørger for at forflytning fra alveoler til arterielt blod, samt fra vev til venøst blod, inntreffer tilnærmet momentant.

Det alveolære partialtrykket av karbondioksid er en funksjon av den spesifikke gasskonsentrasjonen i den samme avdelingen. Endringen i denne gasskonsentrasjonen avhenger av blant annet den alveolære minuttventilasjonen. I så måte kontrollerer ventilasjonen til en viss grad partialtrykket av karbondioksid, som angitt i delkapittel 4.4.

Det alveolære partialtrykket av oksygen kan, i kombinasjon med andre faktorer som total oksygenkonsentrasjon, være en sammensatt indikator på hypoksemi. Partialtrykket av oksygen i arterielt blod beregnes basert på en nedskalering av partialtrykket i alveolene, som forventet grunnet det trinnvis minkende partialtrykket beskrevet i delkapittel 4.3.1. Videre kalkuleres venøse partialtrykk med utgangspunkt i oksygenets nylige spredning i det respektive vevet blodet er tilstrømmet fra.

5.4.6 Konsentrasjoner

Konsentrasjoner i etappene

Den etappevise oksygenkonsentrasjonen beregnes basert på de to mulige måtene oksygen kan transporteres i blod: bundet til hemoglobinmolekyler

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

og fritt i blodplasma. Førstnevnte defineres intuitivt basert på hemoglobinetts metning av oksygen, mens sistnevnte tar utgangspunkt i erytrocyttenes oksygenkonsentrasjon kombinert med volumandelen som plasma og røde blodceller utgjør i blodet. Som angitt i delkapittel 1.2.3 er oksygeninnholdet avhengig av hemoglobinnmengde (gitt av hematokrit), hemoglobinetts oksygenmetning og blodets oksygenpartialtrykk. Dette sees av ligningene som definerer variablene i lign. (5.46). Hematokrit er som angitt antatt å være konstant, men er inkorporert i koeffisientene k_{Hct} og k_{bu} .

Den arterielle karbondioksidkonsentrasjonen beregnes med utgangspunkt i det alveolære partialtrykket, som grunnet diffusjonsegenskapene til karbondioksid kan antas å være likt det arterielle partialtrykket. Effekten av disse egenskapene sees også ved bestemmelsen av etappevise venøse konsentrasjoner.

De venøse totalkonsentrasjonene av oksygen og karbondioksid (henholdsvis lign. (5.50) og (5.52)) beregnes av det venøse gassvolumet tilført med henholdsvis cerebral og kroppslig blodstrømning, som en andel av den totale blodstrømningen.

Gasskonsentrasjon i reservoarene

Uttrykkene for konsentrasjonendringer i reservoarene (ligningssett (5.62a)–(5.62c) og (5.63a)–(5.63c)) har stort sett samme form som de opprinnelige ligningene som beskriver autoreguleringen av karbondioksid og oksygen i hvert reservoar (lign. (5.3)–(5.8)). Gitt det variable alveolegassvolumet, i motsetning til hjernen og kroppens antatt konstante væskevolum, har dog uttrykkene for endring i alveolære gasskonsentrasjoner et ekstra element som ikke finnes i de øvrige ligningene.

Oppsummert beskriver hver enkelt ligning følgende:

- (5.62a) – Endring i karbondioksidkonsentrasjon i hjernevevet forbundet med produksjon i den lokale metabolismen, forsyning med alveolært blod og tømming med venøst blod.
- (5.62b) – Endring i karbondioksidkonsentrasjon i kroppsvevet forbundet med produksjon i den lokale metabolismen, forsyning med alveolært blod og tømming med venøst blod.
- (5.62c) – Endring i karbondioksidkonsentrasjon i alveolene forbundet med alveolær forsyning med venøst blod og alveolær tømming med arterielt blod, forsyning med innpustet luft, tømming med utpustet luft og endring i totalt gassinhold.

- (5.63a) – Endring i oksygenkonsentrasjon i hjernevevet forbundet med forbruk i den lokale metabolismen, forsyning med alveolært blod og tømming med venøst blod.
- (5.63b) – Endring i oksygenkonsentrasjon i kroppsvevet forbundet med forbruk i den lokale metabolismen, forsyning med alveolært blod og tømming med venøst blod.
- (5.63c) – Endring i oksygenkonsentrasjon i alveolene forbundet med alveolær forsyning med venøst blod og alveolær tømming med arterielt blod, samt forsyning med innpustet luft, tømming med utpustet luft og endring i totalt gassinnhold.

Konsentrasjonsligningene for oksygen presenterer sammenhengen mellom økt hjertefrekvens (uttrykt ved pulsfrekvensen) og økt oksygenopptak i alveolene og kroppen (som angitt i delkapittel 3.1.3), gitt avhengigheten av henholdsvis hjerteminuttvolumet (\dot{Q}) og den kroppslige blodstrømningen (\dot{Q}_K). Videre ser man av uttrykket for endring i alveolær oksygenkonsentrasjon av oksygenmengden tilført systemet enkelt korrigeres ved oksygenterapi. Dette angis i leddet $\dot{V}_A \cdot [\text{O}_2]_{\text{in}}$, som beskriver innvirkningen av inhalasjonsluftens oksygenkonsentrasjon på innpustet oksygenmengde.

5.4.7 Feilkilder i referanser

I dette delkapittelet analyseres en potensiell feilkilde i referanselitteraturen.

Oppløselighetskoeffisienten for partialtrykk i vev

H. T. Milhorn et al. [25] benytter seg av spesifikke ligninger for å uttrykke oksygenpartialtrykket i hjerne- og kroppsvevet. Disse er ikke sitert fra andre kilder og begrunnes med at oksygen finnes fysisk oppløst i vev. Ved å ta i bruk oppløsningskoeffisienten for oksygen ved kroppstemperatur uttrykkes partialtrykket med følgende ligninger (lign. (19) og (20) i [25], henholdsvis):

$$P_{\text{H}_{\text{O}_2}} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{H}} \quad (5.72)$$

og

$$P_{\text{K}_{\text{O}_2}} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{K}} \quad (5.73)$$

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

Uttrykkene og begrunnelsen i seg selv gir mening: Partialtrykket av en substans som finnes i oppløst tilstand i en sammenhengende gruppe med celler vil under normale forhold være en fraksjon av atmosfæretrykket bestemt av den totale substanskonsentrasjonen og substansens spesifikke evne til oppløsning. Dermed antas både argumentasjonen og de resulterende uttrykkene som plausible.

En oppløselighetskoeffisient uttrykkes i ulike enheter avhengig av bruksområdet. I [25] benyttes benevnningen atm^{-1} for koeffisienten¹⁰. Etersom de øvrige enhetene er mmHg for trykk og partialtrykk, samt l/l for konsentrasjon, stemmer ikke de resulterende enhetene på hver side av likhetstegnet overens i verken lign. (5.72) eller lign. (5.73) dersom enheten til α forblir atm^{-1} .

Gitt at det normale atmosfæretrykket allerede er integrert i de respektive ligningene, er det rimelig å anta at oppløsningskoeffisienten sin rolle i uttrykket er feilvurdert i [25] – og at den korrekte benevnningen til α i dette tilfellet er dimensjonsløs.

Beregning av oksygenkonsentrasjon i etapper

Koeffisienten i lign. (5.46) konverterer variabelen som angir molar oksygenkonsentrasjon i gitt blodvolum ($[\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}$), målt i $M = \text{mol/l}$, til oksygenkonsentrasjonen i blodvolumet, målt i ml/ml (uttrykt ved $[\text{O}_2]_{\text{etappe}}$). Denne sammenhengen ble i utgangspunktet enkelt beskrevet av R. K. Dash og J. B. Bassingthwaighte som følger [6, s. 1698]:

“The whole blood O_2 content in mL of O_2 per mL of blood is 22.256 times $[\text{O}_2]_{\text{bl}}$ ”,

som på norsk og tilpasset variabelsettet benyttet i denne oppgaven tilsvarende:

“Oksygeninnholdet i blod angitt i ml oksygen per ml blod ($[\text{O}_2]_{\text{etappe}}$) er $22,256 \times [\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}$.”

Senere i artikkelen beskrives derimot sammenhengen på en annen måte [6, s. 1700]:

“To convert from $[\text{O}_2]_{\text{bl}}$ M to mL gaseous O_2 per mL blood, use mL O_2 gas/100 mL blood = $22,256 \times 100/1000 \times [\text{O}_2]_{\text{bl}} = 2225 \times [\text{O}_2]_{\text{bl}}$ ”,

som med tilsvarende tilpasninger oversettes til:

¹⁰1 atm = $1,01325 \cdot 10^5$ Pa = 760 mmHg.

5.4. ANALYSE

“For å konvertere fra $[\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}$ (målt i $M = \text{mol/l}$) til $[\text{O}_2]_{\text{etappe}}$ (målt i ml oksygen i gassform per ml blod), bruk ml oksygen i gassform / 100 ml blod = $22,256 \times 100/1000 \times [\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}} = 2225 \times [\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}$.”

Begge beskrivelsene ovenfor er presentert uten videre forklaring eller kildehenvisning. Koeffisienten 22,256 må dog antas å ha en benevning tilpasset konverteringen mellom de respektive måleenhetene, som ikke er nevnt i artikkelen. Mangelen på forklarende tekst gjør det utfordrende å bedømme utledelsen av spesielt det sistnevnte utdraget, ettersom informasjonen det gir er uklar både for sammenhengen i selve utdraget og ved sammenligning med førstnevnte utdrag.

Uklarhetene oppsummeres som følger:

- Det beskrives at konvertering fra M (mol/l) til ml oksygen i gassform per ml blod (ml/ml) innebærer en skalering relatert til ml oksygen i gassform per 100 ml blod ($\text{ml}/100 \text{ ml}$). Dette medfører tilsynelatende en omgjøring ved bruk av måleenheter som ikke samsvarer med konstatert beregnet verdi: Visstnok skal verdien av 1 ml oksygen i gassform per 1 ml blod være den samme verdien som 1 ml oksygen i gassform per 100 ml blod.
- Første ledd i utregningen angitt i sistnevnte utdrag følger tilsynelatende ikke forholdet beskrevet i teksten. Ved konvertering fra måleenhet ml/ml til måleenhet $\text{ml}/100 \text{ ml}$ ($= \text{ml}/\text{dl}$) må nødvendigvis skaleringen bli på $1 \frac{\text{ml}}{\text{ml}} \times \frac{1}{0,01 \frac{\text{dl}}{\text{ml}}} = 100$ (ml/dl), mens den i utdraget er angitt ved $100/1000$. Om skaleringen på $100/1000$ er ment å angi mengdeforholdet $\frac{100 \text{ ml}/\text{dl}}{1 \text{ l}}$, der $1 \text{ l} = 1000 \text{ ml}$, er usikkert. Dersom dette er forklaringen, har skaleringen etter all sannsynlighet sammenheng med konverteringen av måleenheten liter (i benevningen $M = \text{mol/l}$) til ml.
- Den mest fremtredende uklarheten sees i den utskrevne beregningen i sistnevnte utdrag. Her angis følgende: $22,256 \times 100/1000 = 2225$. Rent matematisk er dette ikke en gyldig relasjon, ved mindre elementene på den venstre siden av likhetstegnet har benevninger som må justeres med tierpotenser for å samsvare med benevningen til verdien på den høyre siden (eksempelvis i form av en “skjult” konvertering mellom ml og dl).

På bakgrunn av bestemte karaktertrekk ved oksygen kan konverteringen mellom benevningene $M = \text{mol/l}$ (mol oksygen per liter blod) og ml/ml (ml oksygen i gassform per ml blod) uttrykkes basert på kjemiske sammenhenger

KAPITTEL 5. DYNAMISK MODELL AV BLODGASSVARIASJONER

som følger:

$$[\text{O}_2]_{\text{etappe}} = \frac{\mathcal{M}_{\text{O}_2}}{\rho_{\text{O}_2}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}, \quad (5.74)$$

der \mathcal{M}_{O_2} er den molare massen til oksygen og ρ_{O_2} er tettheten til oksygen i gassform. Ved substitusjon av numeriske verdier for koeffisientene ($\mathcal{M}_{\text{O}_2} = 32,0$ g/mol og $\rho_{\text{O}_2} = 1,429$ g/l) kan uttrykket i lign. (5.74) forenkles til:

$$[\text{O}_2]_{\text{etappe}} = 22,393 \cdot [\text{O}_2]_{\text{tot}}^{\text{m}}, \quad (5.75)$$

der koeffisienten benevnes l/mol. Koeffisientens numeriske verdi avviker i begrenset grad fra verdien i artikkelen. Avviket antas å forekomme grunnet eventuelle tilnærminger gjort i utledningen av uttrykket.

Med hensyn på utledningen over antas utsagnet sitert fra [6, s. 1698] å være det gjeldende å rette seg etter ved konverteringen mellom $M = \text{mol/l}$ og ml/ml . Dermed angis koeffisienten i lign. (5.46) å være 22,256 l/mol.

Artikkelen av R. K. Dash og J. B. Bassingthwaighthe er på generell basis preget av forvirrende veksling mellom enheter, samt tidvis direkte feil benevning for repeterte variabler angitt numerisk verdi.

Kapittel 6

Tilstandsrommodellen

I dette kapitlet konverteres den dynamiske modellen til en tilstandsrommodell. Systemets tidsforsinkede tilstander approksimeres slik at de kan uttrykkes på tilstandsromform. Videre lineariseres modellen om systemets arbeidspunkter. Dette gjøres for å kunne gjennomføre en grunnleggende analyse av systemets styrbarhet og observerbarhet. Resultatet av en analyse av et approksimert og linearisert system kan ikke definere noe spesifikt om det opprinnelige systemet – men kriterier som ikke oppfylles av det lineariserte systemet, oppfylles garantert ikke av originalsystemet. Slik er det mulig å avdekke et systems klare svakheter uten å måtte anvende kompleks analyse.

Kapitlet innledes med en oversikt over generell notasjon, samt matrise-, vektor- og skalardefinisjoner før metode, resultat og analyse av tilstandsrommodellens utforming presenteres.

6.1 Oversikt over definisjoner

6.1.1 Generell notasjon

Referanser til ulike tilstandssett

Det lineariserte systemets tilstander kan deles i opprinnelige tilstander og tilstander som genereres ved approksimasjon av de opprinnelige tidsforsinkede tilstandene. Noen variabler og vektorer angis med referanse til hvert av tilstandssettene. Dette kan illustreres som følger¹:

¹ x og \boldsymbol{x} er vilkårlige variabel- og vektornavn.

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

- x° , \mathbf{x}° angir referanse til det opprinnelige systemet.
- \tilde{x} , $\tilde{\mathbf{x}}$ angir referanse til den delen av det lineariserte systemet som har blitt generert ved approksimasjon av de opprinnelige tidsforsinkede tilstandene.

Subskript

Subskriptene “ x° ” og “ \tilde{x} ” benyttes for å indikere delmatriser og delvektorer relatert til henholdsvis de opprinnelige tilstandsderiverte og de tilstandsderiverte variablene som genereres ved approksimasjon av de opprinnelige forsinkede tilstandene. Dette gjelder delmatrisene \mathbf{A}_{x° og $\mathbf{A}_{\tilde{x}}$ i kontrollmatrisen \mathbf{A} og delvektorene \mathbf{b}_{x° og $\mathbf{b}_{\tilde{x}}$ i inngangsvektoren \mathbf{b} .

Subskriptet “a” angir arbeidspunktet til gitt tilstand ($x_{j,a}$) og gitt inngangsverdi ($u_{j,a}$).

Videre uttrykkes noen matriser, vektorer og variabler med subskript i , j eller k . Disse angir en delmatrise, delvektor eller variabel i den respektive hovedmatrisen eller hovedvektoren. Antall delmatriser, delvektorer eller variabler som finnes i hovedmatrisen eller hovedvektoren avhenger av antall delvektorer eller variabler som utgjør matrisen eller vektoren subskriptet opprinnelig er definert for. Hvert subskript angir derfor iterasjon over et ulikt antall elementer. Dette illustreres konkret som følger:

- i er opprinnelig definert for vektorene $\tilde{\mathbf{x}}_1$ – $\tilde{\mathbf{x}}_8$ i vektoren $\tilde{\mathbf{x}}$, og kan derfor ta verdiene $i \in [1, 8]$. Hovedvektorene som itererer over i omfatter $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ (med delvektorer $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$), $\tilde{\mathbf{x}}$ (med delvektorer $\tilde{\mathbf{x}}_i$) og \tilde{y} (med variabler \tilde{y}_i).
- j er opprinnelig definert for variablene x_1 – x_6 i vektoren \mathbf{x}° , og kan derfor ta verdiene $j \in [1, 6]$. Hovedvektorene som itererer over j omfatter \mathbf{x}° (med variabler x_j°) og \tilde{u} (med variabler \tilde{u}_j).
- k er opprinnelig definert for variablene τ_1 – τ_4 i vektoren τ , og kan derfor ta verdiene $k \in [1, 4]$. Hovedmatrisen og hovedvektorene som itererer over k omfatter $\tilde{\mathbf{A}}$ (med delmatriser $\tilde{\mathbf{A}}_k$), $\tilde{\mathbf{b}}$ (med delvektorer $\tilde{\mathbf{b}}_k$), $\tilde{\mathbf{c}}$ (med delvektorer $\tilde{\mathbf{c}}_k$), \tilde{d} (med variabler \tilde{d}_k) og τ (med variabler τ_k).

6.1.2 Matriser, vektorer og skalarer

Definisjoner relatert til den ulineære modellen

Før modellen har blitt linearisert defineres den av seks tilstander (x_1 – x_6), som samles i vektoren \mathbf{x}^o :

$$\mathbf{x}^o = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_6 \end{bmatrix}. \quad (6.1)$$

Tilsvarende vektorinndeling gjelder for de tilstandsderiverte variablene. Den ulinearisererte modellens tilstandsderiverte (\dot{x}_1 – \dot{x}_6) samles i vektoren $\dot{\mathbf{x}}^o$:

$$\dot{\mathbf{x}}^o = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \vdots \\ \dot{x}_6 \end{bmatrix}, \quad (6.2)$$

og uttrykkes ved funksjonene samlet i \mathbf{f} :

$$\mathbf{f} = \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_6 \end{bmatrix}. \quad (6.3)$$

Utgangsvariablene til den ulineære modellen (y_1 og y_2) samles i vektoren \mathbf{y}^o :

$$\mathbf{y}^o = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \end{bmatrix}, \quad (6.4)$$

og uttrykkes ved funksjonene samlet i \mathbf{h} :

$$\mathbf{h} = \begin{bmatrix} h_1 \\ h_2 \end{bmatrix}. \quad (6.5)$$

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

Videre uttrykkes tidsforsinkelsene ved $\boldsymbol{\tau}$:

$$\boldsymbol{\tau} = \begin{bmatrix} \tau_1 \\ \vdots \\ \tau_4 \end{bmatrix}. \quad (6.6)$$

Hver tidsforsinkede tilstand uttrykkes ved $x_j(t - \tau_k)$, der x_j angir den respektive opprinnelige tilstanden som tidsforsinkes og τ_k angir den spesifikke tidsforsinkelsen. De tidsforsinkede tilstandene samles i vektoren $\mathbf{x}^o(t - \boldsymbol{\tau})$:

$$\mathbf{x}^o(t - \boldsymbol{\tau}) = \begin{bmatrix} x_1(t - \tau_1) \\ x_2(t - \tau_2) \\ x_3(t - \tau_3) \\ x_3(t - \tau_4) \\ x_4(t - \tau_1) \\ x_5(t - \tau_2) \\ x_6(t - \tau_3) \\ x_6(t - \tau_4) \end{bmatrix}. \quad (6.7)$$

Definisjoner relatert til linearisering av modellen

Ved approksimasjon av de opprinnelige tidsforsinkede tilstandene genereres 24 nye tilstander (x_7 - x_{30}), som samles trippelvis i åtte vektorer ($\tilde{\mathbf{x}}_1$ - $\tilde{\mathbf{x}}_8$). Disse vektorene utgjør elementene i vektoren $\tilde{\mathbf{x}}$:

$$\tilde{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{x}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{x}}_8 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [x_7, x_8, x_9]^\top \\ \vdots \\ [x_{28}, x_{29}, x_{30}]^\top \end{bmatrix}. \quad (6.8)$$

6.1. OVERSIKT OVER DEFINISJONER

Videre samles de tilstandsderiverte som genereres ved approksimasjon av de opprinnelige tidsforsinkede tilstandene (\dot{x}_7 – \dot{x}_{30}) trippelvis i vektorene $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_1$ – $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_8$ som utgjør elementene i vektoren $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$:

$$\dot{\tilde{\mathbf{x}}} = \begin{bmatrix} \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_1 \\ \vdots \\ \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_8 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [\dot{x}_7, \dot{x}_8, \dot{x}_9]^\top \\ \vdots \\ [\dot{x}_{28}, \dot{x}_{29}, \dot{x}_{30}]^\top \end{bmatrix}. \quad (6.9)$$

Inngangsverdiene som genereres ved approksimasjonen omfatter \tilde{u}_1 – \tilde{u}_6 og samles i vektoren $\tilde{\mathbf{u}}$:

$$\tilde{\mathbf{u}} = \begin{bmatrix} \tilde{u}_1 \\ \vdots \\ \tilde{u}_6 \end{bmatrix}. \quad (6.10)$$

Utgangsverdiene som genereres ved approksimasjonen omfatter \tilde{y}_1 – \tilde{y}_8 og samles i vektoren $\tilde{\mathbf{y}}$:

$$\tilde{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} \tilde{y}_1 \\ \vdots \\ \tilde{y}_8 \end{bmatrix}. \quad (6.11)$$

Den interne kontrollmatrisen ($\tilde{\mathbf{A}}_k$), inngangsvektoren ($\tilde{\mathbf{b}}_k$), utgangsvektoren ($\tilde{\mathbf{c}}_k$) og direktekoblingsskalaren (\tilde{d}_k) til hvert enkelt system som approksimerer én tidsforsinket tilstand genereres basert på den respektive tidsforsinkelsen (τ_k). Dette impliserer at ulike tilstander som forsinkes med samme tidsforsinkelse vil ha identisk $\tilde{\mathbf{A}}_k$, $\tilde{\mathbf{b}}_k$, $\tilde{\mathbf{c}}_k$ og \tilde{d}_k . De interne matrisene, vektorene og skalarene samles henholdsvis i $\tilde{\mathbf{A}}$, $\tilde{\mathbf{b}}$, $\tilde{\mathbf{c}}$ og \tilde{d} :

$$\tilde{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{A}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{A}}_4 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{b}} = \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{b}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{b}}_4 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{c}} = \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{c}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{c}}_4 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{d}} = \begin{bmatrix} \tilde{d}_1 \\ \vdots \\ \tilde{d}_4 \end{bmatrix}. \quad (6.12)$$

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

Definisjoner relatert til den lineariserte modellen

I den lineariserte modellen består tilstandsvektoren \mathbf{x} av \mathbf{x}^o og $\tilde{\mathbf{x}}$, og omfatter derfor de resulterende 30 tilstandene:

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} \mathbf{x}^o \\ \tilde{\mathbf{x}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_{30} \end{bmatrix}. \quad (6.13)$$

$\dot{\mathbf{x}}^o$ og $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ utgjør samlet vektoren med de tilstandsderiverte ($\dot{\mathbf{x}}$). $\dot{\mathbf{x}}$ omfatter dermed de resulterende 30 tilstandsderivate variablene som beskriver den lineariserte modellen:

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \dot{\mathbf{x}}^o \\ \dot{\tilde{\mathbf{x}}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \vdots \\ \dot{x}_{30} \end{bmatrix}. \quad (6.14)$$

Den lineariserte modellens inngangsverdi uttrykkes ved skalaren u . Utgangsverdiene (y_1 og y_2) tilsvarer de lineariserte utgangsverdiene fra den ulineære modellen og samles i vektoren \mathbf{y} :

$$\mathbf{y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \end{bmatrix}. \quad (6.15)$$

Kontrollmatrisen (\mathbf{A}) og inngangsvektoren (\mathbf{b}) til det lineariserte systemet er sammensatt av delmatrisene $\mathbf{A}_{\mathbf{x}^o}$ og $\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}$, samt delvektorene $\mathbf{b}_{\mathbf{x}^o}$ og $\mathbf{b}_{\tilde{\mathbf{x}}}$, som følger:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{\mathbf{x}^o} \\ \mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_{\mathbf{x}^o} \\ \mathbf{b}_{\tilde{\mathbf{x}}} \end{bmatrix}. \quad (6.16)$$

I den lineariserte modellen angis utgangsmatrisen som \mathbf{C} og direktekoblingsvektoren som \mathbf{d} .

6.2 Metode

6.2.1 Utforming av tilstandsrommodellen

Variablene som i den dynamiske modellen angir karbondioksid- og oksygenkonsentrasjon i de henholdsvis hjernevevet, kroppsvevet og alveolene defineres som systemets opprinnelige tilstander og samles i vektoren \mathbf{x}^o :

$$\mathbf{x}^o = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [\text{CO}_2]_{\text{H}} \\ [\text{CO}_2]_{\text{K}} \\ [\text{CO}_2]_{\text{A}} \\ [\text{O}_2]_{\text{H}} \\ [\text{O}_2]_{\text{K}} \\ [\text{O}_2]_{\text{A}} \end{bmatrix}. \quad (6.17)$$

Variablene som angir endringen over tid av disse størrelsene blir modellens opprinnelige tilstandsderiverte og samles i vektoren $\dot{\mathbf{x}}^o$. Funksjonene som beskriver de opprinnelige tilstandsderiverte er henholdsvis f_1 – f_6 , som defineres av uttrykkene i ligningssett (5.62a)–(5.62c) og (5.63a)–(5.63c):

$$\dot{\mathbf{x}}^o = \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \\ f_5 \\ f_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{d}{dt}x_1 \\ \frac{d}{dt}x_2 \\ \frac{d}{dt}x_3 \\ \frac{d}{dt}x_4 \\ \frac{d}{dt}x_5 \\ \frac{d}{dt}x_6 \end{bmatrix}. \quad (6.18)$$

Etter approksimasjon av modellens tidsforsinkede tilstander (se påfølgende delkapittel) samles de genererte tilstandene i vektoren $\tilde{\mathbf{x}} = [x_7$,

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

$\dots, x_{30}]^\top$, mens de tilhørende differensialligningene samles i vektoren $\dot{\mathbf{x}} = [\dot{x}_7, \dots, \dot{x}_{30}]^\top$. Tilstandsvektoren ($\mathbf{x} = [x_1, \dots, x_{30}]^\top$) og vektoren for modellens tilstandsderiverte ($\dot{\mathbf{x}} = [\dot{x}_1, \dots, \dot{x}_{30}]^\top$) kan da defineres som angitt i lign. (6.13) og (6.14), henholdsvis.

Den kontrollerte inputverdien, som utgjør systemets inngangsverdi (u), er oksygenkonsentrasjonen i den inhalerte luften:

$$u = [\text{O}_2]_{\text{in}}. \quad (6.19)$$

Systemets utgangsverdier omfatter størrelser som leger og annet helsepersonell anser som nødvendige for å kunne styre inhalert oksygenkonsentrasjon. Disse størrelsene inkluderer hemoglobinet oksygen- og karbondioksidmetning i arterielt blod (henholdsvis $S_{\text{art,HbO}_2}$ og $S_{\text{art,HbCO}_2}$). Utgangsverdiene samles i vektoren \mathbf{y} . Funksjonene som beskriver utgangsverdiene er henholdsvis h_1 og h_2 , som defineres av uttrykkene i ligningssett (5.23a)–(5.23b):

$$\mathbf{y} = \begin{bmatrix} h_1 \\ h_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_{\text{art,HbO}_2} \\ S_{\text{art,HbCO}_2} \end{bmatrix}. \quad (6.20)$$

Målinger som inngår i modellen integreres som symbolske variabler i utregningene.

Systemets tilstandsderiverte ligningssett uttrykkes ved funksjonsvektoren \mathbf{f} . Videre uttrykkes ligningene for utgangsverdiene ved funksjonsvektoren \mathbf{h} . Det ulineære, tidsinvariante systemet kan representeres generelt på følgende form:

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}}^o(t) &= \mathbf{f}(\mathbf{x}^o(t), \mathbf{x}^o(t - \tau), u), \\ \mathbf{y}^o(t) &= \mathbf{h}(\mathbf{x}^o(t), \mathbf{x}^o(t - \tau), u). \end{aligned} \quad (6.21)$$

Uttrykkene for funksjonene f_1 – f_6 er gitt av ligningssett (5.62a)–(5.62c) og (5.63a)–(5.63c). Videre er funksjonene h_1 og h_2 gitt av ligningssett (5.23a)–(5.23b). Uttrykkene for f_1 – f_6 , h_1 og h_2 ble implementert i MATLAB som utskrevne, symbolske ligninger ved hjelp av Symbolic Math Toolbox.

6.2.2 Linearisering av systemet

Et tidsdiskret system som inneholder tidsforsinkelser i både tilstander og pådrag kan fremstilles på en spesifikk matriseform. Basert på denne matrise-

formen kan systemets styrbarhet og observerbarhet beregnes uten omskriving eller linearisering av tidsforsinkelsene [22]. Én mulighet for å bestemme styrbarheten og observerbarheten til modellen er å resonnerer seg fram til en lignende fremgangsmåte for analyse av systemet, samt å utlede bevis for at denne fremgangsmåten er gyldig for tidskontinuerlige systemer – for så å implementere dette i modellen etter linearisering av alle ulineære uttrykk som ikke omfatter rene tidsforsinkelser. En annen mulighet innebærer å approksimere tidsforsinkelsene som en del av lineariseringen av hele modellen, for så å benytte allerede definerte metoder for videre analyse av systemets egenskaper. Sistnevnte tilnærming har blitt valgt i denne oppgaven.

Flere metoder kan tas i bruk ved approksimasjon av en tidsforsinkelse. Padé-approksimasjon skiller seg ut blant sentrale alternativer (eksempelvis Bessel-filteret²) som den mest brukte metoden, og gitt sin enkelhet benyttes den også i denne modellen. En Padé-approksimasjon er en lineær funksjon som angis i frekvensplanet: Padé-approksimering av hver tidsforsinkelse gir dermed grunnlag for en lineær tilnærming av alle de tidsforsinkede tilstandene i systemet. Substitusjon av de tidsforsinkede tilstandene i det ulineære systemet med de lineære tilnærmingene tillater dermed linearisering av den øvrige modellen uavhengig av tidsforsinkelsene.

Metodene for approksimasjon av tidsforsinkede tilstander og linearisering av den øvrige modellen presenteres i det følgende.

Approksimasjon av tidsforsinkede tilstander

Tidsforsinkelsene i modellen nummereres som følger:

$$\begin{aligned}\tau_1 &= \tau_{HA}, \\ \tau_2 &= \tau_{KA}, \\ \tau_3 &= \tau_{AH}, \\ \tau_4 &= \tau_{AK}.\end{aligned}\tag{6.22}$$

²Analogt, lineært filter i form av et lavpassfilter.

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

Videre angis de tidsforsinkede tilstandene i modellen som følger:

$$\begin{aligned}
 x_1(t - \tau_1) &= [\text{CO}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}}, \\
 x_2(t - \tau_2) &= [\text{CO}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}}, \\
 x_3(t - \tau_3) &= [\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}}, \\
 x_3(t - \tau_4) &= [\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}}, \\
 x_4(t - \tau_1) &= [\text{O}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}}, \\
 x_5(t - \tau_2) &= [\text{O}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}}, \\
 x_6(t - \tau_3) &= [\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}}, \\
 x_6(t - \tau_4) &= [\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}}.
 \end{aligned} \tag{6.23}$$

Hver tidsforsinkelse tilnærmes ved Padé-approksimasjon³ av 3. orden. Deretter realiseres⁴ de approksimerte uttrykkene slik at hver tidsforsinkede tilstand kan defineres av tre nye tilstander og slik uttrykkes på tilstandsrommodellform. For hver enkelt approksimerte tidsforsinkede tilstand produseres et tilstandssett ($\tilde{\mathbf{x}}_i$) med følgende systemrepresentasjon:

$$\begin{aligned}
 \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i &= \tilde{\mathbf{A}}_k \tilde{\mathbf{x}}_i + \tilde{\mathbf{b}}_k \tilde{u}_j, \\
 \tilde{y}_i &= \tilde{\mathbf{c}}_k \tilde{\mathbf{x}}_i + \tilde{d}_k \tilde{u}_j,
 \end{aligned} \tag{6.24}$$

der $\tilde{\mathbf{x}}_i$ er tilstandssettet som genereres basert på tilstand x_j^o tidsforsinket med forsinkelse τ_k , og $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$ inneholder de tilstandsderiverte av elementene i $\tilde{\mathbf{x}}_i$. Videre beskriver matrisen $\tilde{\mathbf{A}}_k$, vektorene $\tilde{\mathbf{b}}_k$ og $\tilde{\mathbf{c}}_k$ og skalaren \tilde{d}_k den approksimerte tidsforsinkelsen. \tilde{y}_i angir utgangsverdien av den approksimerte tidsforsinkede tilstanden og er en skalar.

Gitt at hver approksimasjon gir en tilnærming av den respektive opprinnelige tidsforsinkede tilstanden ($x_j(t - \tau_k)$), kan hver enkelt opprinnelige tidsforsinkede tilstand uttrykkes ved utgangsverdien fra det respektive approksimerte systemet (\tilde{y}_i):

$$\begin{bmatrix} x_1(t - \tau_1) \\ \vdots \\ x_6(t - \tau_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \tilde{y}_1 \\ \vdots \\ \tilde{y}_8 \end{bmatrix}. \tag{6.25}$$

³En Padé-approksimasjon genererer en tilnærming av en funksjon uttrykt ved en rasjonal transferfunksjon av en gitt orden.

⁴Realisering innebærer implementasjon av et tilstandsromsystem definert av en gitt sammenheng mellom input og output. I dette tilfellet representerer hvert tilstandsromsystem én tidsforsinket tilstand i den opprinnelige modellen.

6.2. METODE

Ettersom hver approksimasjon styres av den respektive opprinnelige tilstanden (x_1-x_6) som tidsforsinkes, tilsvarende inngangsverdiene samlet i $\tilde{\mathbf{u}}$ det opprinnelige tilstandssettet i den ulinearisererte modellen (\mathbf{x}^o):

$$\tilde{\mathbf{u}} = \mathbf{x}^o. \quad (6.26)$$

Oppsummert genereres ett sett med $\tilde{\mathbf{A}}_k$, $\tilde{\mathbf{b}}_k$, $\tilde{\mathbf{c}}_k$ og \tilde{d}_k for hver tidsforsinkelse, ett sett \tilde{u}_j for hver opprinnelige tilstand som har blitt tidsforsinket, samt ett sett $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$, $\tilde{\mathbf{x}}_i$ og \tilde{y}_i for hver approksimerte tidsforsinkede tilstand. Dette medfører at i de tilfellene hvor eksempelvis to ulike tilstander forsinkes med samme tidsforsinkelse, vil den interne tilstandsrommodellen ($\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$, \tilde{y}_i) til hver approksimerte tidsforsinkede tilstand defineres av identisk $\tilde{\mathbf{A}}_k$, $\tilde{\mathbf{b}}_k$, $\tilde{\mathbf{c}}_k$ og \tilde{d}_k , men ulike $\tilde{\mathbf{x}}_i$ og \tilde{u}_j . I så måte kan ligningssett (6.24) omskrives som følger:

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i &= \tilde{\mathbf{b}}_k x_j^o + \tilde{\mathbf{A}}_k \tilde{\mathbf{x}}_i, \\ \tilde{y}_i &= \tilde{d}_k x_j^o + \tilde{\mathbf{c}}_k \tilde{\mathbf{x}}_i. \end{aligned} \quad (6.27)$$

Substitusjonen av \tilde{u}_j med x_j^o sikrer at hver approksimerte tidsforsinkede tilstand styres av den respektive opprinnelige tilstanden. Som konsekvens er hver variabel i $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ en funksjon av \mathbf{x} , men ikke av u .

Gitt den spesifikke approksimerte forsinkelsen som definerer vektoren $\tilde{\mathbf{x}}_i$, samt at inngangsverdien (\tilde{u}_j) til hver vektor $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$ tilsvarende den opprinnelige tidsforsinkede tilstanden (x_j^o), kan vektorene uttrykkes enkeltvis etter realiseringen som følger:

$$\begin{aligned} x_1(t - \tau_1) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_1 &= \tilde{\mathbf{b}}_1 x_1^o + \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{x}}_1, \\ x_2(t - \tau_2) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_2 &= \tilde{\mathbf{b}}_2 x_2^o + \tilde{\mathbf{A}}_2 \tilde{\mathbf{x}}_2, \\ x_3(t - \tau_3) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_3 &= \tilde{\mathbf{b}}_3 x_3^o + \tilde{\mathbf{A}}_3 \tilde{\mathbf{x}}_3, \\ x_3(t - \tau_4) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_4 &= \tilde{\mathbf{b}}_4 x_3^o + \tilde{\mathbf{A}}_4 \tilde{\mathbf{x}}_4, \\ x_4(t - \tau_1) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_5 &= \tilde{\mathbf{b}}_1 x_4^o + \tilde{\mathbf{A}}_1 \tilde{\mathbf{x}}_5, \\ x_5(t - \tau_2) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_6 &= \tilde{\mathbf{b}}_2 x_5^o + \tilde{\mathbf{A}}_2 \tilde{\mathbf{x}}_6, \\ x_6(t - \tau_3) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_7 &= \tilde{\mathbf{b}}_3 x_6^o + \tilde{\mathbf{A}}_3 \tilde{\mathbf{x}}_7, \\ x_6(t - \tau_4) \text{ uttrykkes ved } \dot{\tilde{\mathbf{x}}}_8 &= \tilde{\mathbf{b}}_4 x_6^o + \tilde{\mathbf{A}}_4 \tilde{\mathbf{x}}_8. \end{aligned} \quad (6.28)$$

Gitt at den dynamiske modellen omfatter fire tidsforsinkelser, seks opprinnelige tilstander og totalt åtte tidsforsinkede tilstander, vil $k \in [1, 4]$, $j \in [1, 6]$ og $i \in [1, 8]$. Dette medfører generering av totalt fire ulike $\tilde{\mathbf{A}}$ -matriser og fire ulike vektorer for $\tilde{\mathbf{b}}$, $\tilde{\mathbf{c}}$ og \tilde{d} , samt åtte ulike $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$ - og $\tilde{\mathbf{x}}_i$ -vektorer ved realisering av de Padé-approksimerte uttrykkene.

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

Tilstandssettet $\tilde{\mathbf{x}}_i$ inneholder tre nye tilstander for hver approksimerte tidsforsinkede tilstand, gitt at en 3. ordens Padé-approksimasjon har blitt gjennomført⁵. Som resultat vil $\tilde{\mathbf{x}}$ ha dimensjon 24×1 , $\tilde{\mathbf{A}}_k$ ha dimensjon 3×3 , $\tilde{\mathbf{b}}_k$ ha dimensjon 3×1 , $\tilde{\mathbf{c}}_k$ ha dimensjon 1×3 og \tilde{d} ha dimensjon 1×1 .

I de opprinnelige differensialligningene samlet i $\dot{\mathbf{x}}^\circ$ substitueres hver tidsforsinkede tilstand med uttrykket for tilsvarende \tilde{y}_i . Etersom hver approksimerte tidsforsinkede tilstand gitt av ligningssettet i $\tilde{\mathbf{x}}_i$ styres av den respektive opprinnelige tilstanden x_j° , tilsvarer hver enkelt \tilde{u}_j den respektive x_j° .

Padé-approksimeringen, realiseringen av systemet og definisjonen av matriser og vektorer ble gjort i MATLAB. En oppsummering av verktøy og funksjoner som ble benyttet finnes i appendiks A.5.1.

Linearisering av den øvrige modellen

Den lineariserte tilstandsrommodellen uttrykkes på standardformen:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{b}u, \\ \mathbf{y}(t) &= \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{d}u,\end{aligned}\tag{6.29}$$

der $\dot{\mathbf{x}}$ er vektoren for de tilstandsderiverte størrelsene, \mathbf{x} er tilstandsvektoren, u er den kontrollerbare inngangsverdien og \mathbf{y} er en vektor som inneholder systemets utgangsverdier. Videre angir \mathbf{A} kontrollmatrisen, \mathbf{b} inngangsvektoren, \mathbf{C} utgangsmatrisen og \mathbf{d} direktekoblingsvektoren.

For å ivareta oversiktligheten deles kontrollmatrisen og inngangsvektoren hver inn i én del som representerer bidraget fra de opprinnelige tilstandsderiverte (henholdsvis \mathbf{A}_{x° og \mathbf{b}_{x°) og én del som representerer bidraget fra de tilstandsderiverte som beskriver de approksimerte tidsforsinkede tilstandene (henholdsvis $\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}$ og $\mathbf{b}_{\tilde{\mathbf{x}}}$), som angitt i ligningssett (6.16).

Arbeidspunktene til de opprinnelige tilstandene (x_a°) ble hentet fra litteraturen. Arbeidspunktet til inngangsverdien (u_a) ble satt basert på den normale sammensetningen av naturlig forekommende gasser i luft.

Arbeidspunktene til tilstandene som definerer de approksimerte tidsforsinkede tilstandene ($\tilde{x}_{i,a}$) bestemmes ved å løse $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}_i$ i ligningssett (6.24) ved å angi at det interne systemet ikke er i endring:

$$\tilde{\mathbf{A}}_k \tilde{\mathbf{x}}_a + \tilde{\mathbf{b}}_k x_{j,a}^\circ = 0 \quad \rightarrow \quad \tilde{\mathbf{x}}_a = - \left(\tilde{\mathbf{A}}_k \right)^{-1} \tilde{\mathbf{b}}_k x_{j,a}^\circ,\tag{6.30}$$

⁵Antallet tilstander som er nødvendige for å beskrive en gitt Padé-approksimasjon avhenger av approksimasjonsordenen.

6.2. METODE

der $x_{j,a}^o$ angir det numeriske arbeidspunktet til den respektive opprinnelige tilstanden (x_j^o).

Den grunnleggende ideen bak linearisering generelt er beskrevet og uttrykt matematisk i appendiks A.4.1. Uttrykkene for de opprinnelige tilstandsderiverte ($\dot{\mathbf{x}}^o$) og deres utgangsverdier (\mathbf{y}) lineariseres ved å beregne de respektive Jacobian-matrisene⁶ med utgangspunkt i funksjonene for de opprinnelige tilstandsderiverte (f_1 – f_6) og funksjonene for systemets utgangsverdier (h_1 – h_2), som er generelt definert i lign. (6.21). Etter at matrisene har blitt generert settes de numeriske arbeidspunktene ($\mathbf{x}_a, \mathbf{u}_a$) inn for hver variabel (\mathbf{x}, u), slik at matrisene blir numeriske.

En Jacobian-matrise eller -vektor kalkuleres for delmatrisene i kontrollmatrisen og inngangsvektoren som representerer bidraget fra de opprinnelige tilstandsderiverte (henholdsvis \mathbf{A}_{x^o} og \mathbf{b}_{x^o}), samt for utgangsmatrisen (\mathbf{C}) og for direktekoblingsvektoren (\mathbf{d}). Hvert matrise- eller vektorelement defineres av den partiellderiverte av en spesifikk funksjon fra den respektive funksjonsvektoren med hensyn på en spesifikk variabel fra den respektive variabelvektoren, avhengig av elementets plassering i matrisen/vektoren⁷. Dette resulterer i følgende matriser/vektorer:

$$\mathbf{A}_{x^o} = \begin{bmatrix} \frac{df_1}{dx_1} & \frac{df_1}{dx_2} & \dots & \frac{df_1}{dx_{30}} \\ \frac{df_2}{dx_1} & \frac{df_2}{dx_2} & \dots & \frac{df_2}{dx_{30}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{df_6}{dx_1} & \frac{df_6}{dx_2} & \dots & \frac{df_6}{dx_{30}} \end{bmatrix} \bigg|_{\substack{\mathbf{x} = \mathbf{x}_a \\ u = u_a}}, \quad (6.31a)$$

⁶Matrise definert av alle 1. ordens partiellderiverte av en vektor definert av et sett med funksjoner.

⁷Den respektive funksjonsvektoren for \mathbf{A}_{x^o} og \mathbf{b}_{x^o} er \mathbf{f} ; for \mathbf{C} og \mathbf{d} er den \mathbf{h} . Den respektive variabelvektoren for \mathbf{A}_{x^o} og \mathbf{C} er \mathbf{x} ; for \mathbf{b}_{x^o} og \mathbf{d} er den variabelen u . Elementets radnummer angir den spesifikke funksjonen som partiellderivertes, og kolonnennummeret angir den spesifikke variabelen det partiellderivertes med hensyn på.

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

$$\mathbf{b}_{x^o} = \left[\begin{array}{c} \frac{df_1}{du} \\ \frac{df_2}{du} \\ \vdots \\ \frac{df_6}{du} \end{array} \right] \Bigg|_{\substack{\mathbf{x} = \mathbf{x}_a \\ u = u_a}}, \quad (6.31b)$$

$$\mathbf{C} = \left[\begin{array}{cccc} \frac{dh_1}{dx_1} & \frac{dh_1}{dx_2} & \dots & \frac{dh_1}{dx_{30}} \\ \frac{dh_2}{dx_1} & \frac{dh_2}{dx_2} & \dots & \frac{dh_2}{dx_{30}} \end{array} \right] \Bigg|_{\substack{\mathbf{x} = \mathbf{x}_a \\ u = u_a}} \quad (6.31c)$$

og

$$\mathbf{d} = \left[\begin{array}{c} \frac{dh_1}{du} \\ \frac{dh_2}{du} \end{array} \right] \Bigg|_{\substack{\mathbf{x} = \mathbf{x}_a \\ u = u_a}}. \quad (6.31d)$$

De tilstandsderiverte som er relatert til de approksimerte tidsforsinkede tilstandene (\dot{x}_7 – \dot{x}_{30}) er allerede på matriseform etter realiseringen beskrevet i delkapittel 6.2.2. Hvert enkelt uttrykk er definert av den første ligningen i ligningssett (6.27). Uttrykkene samles trippelvis i vektorene $\tilde{\mathbf{x}}_1$ – $\tilde{\mathbf{x}}_8$, som utgjør elementene i vektoren $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$. I så måte kan $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ forenkles som følger:

$$\dot{\tilde{\mathbf{x}}} = \mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}\mathbf{x}, \quad (6.32)$$

der matrisen $\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}$ er konstruert av delmatriser og delvektorer i henholdsvis $\tilde{\mathbf{A}}$

og $\tilde{\mathbf{b}}$:

$$\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}} = \left[\begin{array}{cccccc|cccc} \tilde{\mathbf{b}}_1 & \mathbf{0} & \cdots & \cdots & \cdots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{A}}_1 & & & & & & \\ \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_2 & \mathbf{0} & \ddots & \ddots & \vdots & & \tilde{\mathbf{A}}_2 & & & & & \\ \vdots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_3 & \mathbf{0} & \ddots & \vdots & & & \tilde{\mathbf{A}}_3 & & & & \mathbf{0} \\ \vdots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_4 & \mathbf{0} & \ddots & \vdots & & & & \tilde{\mathbf{A}}_4 & & & \\ \vdots & \ddots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_1 & \mathbf{0} & \vdots & & & & & \tilde{\mathbf{A}}_1 & & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_2 & \mathbf{0} & & & & & & \tilde{\mathbf{A}}_2 & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_3 & & \mathbf{0} & & & & & \tilde{\mathbf{A}}_3 \\ \mathbf{0} & \cdots & \cdots & \cdots & \mathbf{0} & \tilde{\mathbf{b}}_4 & & & & & & & \tilde{\mathbf{A}}_4 \end{array} \right]. \quad (6.33)$$

Matrisene og vektorene ble beregnet i MATLAB. En oppsummering av verktøy og funksjoner som ble benyttet finnes i appendiks A.5.2.

6.2.3 Styrbarhet og observerbarhet

Styrbarhet angir til hvilken grad det er mulig å styre et system rundt i hele konfigurasjonsrommet⁸ kun via én eller flere av de kontrollerbare inngangsverdiene.

Observerbarhet angir i hvilken grad det er mulig å bestemme systemets oppførsel (beskrevet av verdiene til systemets interne tilstander) fra utgangsverdiene til systemet. I et observerbart system kan verdien til hver enkelt tilstand bli fastslått av sensorer som detekterer utgangsverdiene.

Ved beregning av systemets styrbarhet og observerbarhet ble de målte parameterverdiene (oppsummert i tabell A.7 i appendiks A.6), samt verdien for $\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}$ angitt som konstante normalverdier. Den maksimale normalverdien for $\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}$ ble tatt i bruk til dette formålet, og ble bestemt ved å

⁸Vektorrommet som er definert av systemets generaliserte koordinater (de fysiske parameterene systemet kan beskrives med).

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

beregne endring i inhalasjonsluftvolum midt i en inhalasjon. Fremgangsmetoden er angitt i appendiks A.7. Normalverdiene er angitt i tabell A.5 i appendiks A.3.2.

Beregning av styrbarhet

For å kunne avgjøre om det lineariserte systemet er styrbart rundt modellens arbeidspunkter, må rangen til systemets styrbarhetsmatrise beregnes. Dersom matrisen har full rang ($\text{rang}(\mathcal{C}) = n$, der n er lik det totale antallet tilstander), er systemet angitt å være styrbart.

Styrbarhetsmatrisen defineres som følger:

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} \mathbf{b} & \mathbf{A}\mathbf{b} & \mathbf{A}^2\mathbf{b} & \dots & \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{b} \end{bmatrix}. \quad (6.34)$$

Gitt at $n = 30$ består styrbarhetsmatrisen av 30 vektorelementer og har en total dimensjon på 30×30 . Rangen tilsvarer dimensjonen til matrisens radrom, som maksimalt kan være $\min(m, n)$ ⁹. Radrommets dimensjon angis av antall kolonner i matrisen som er lineært uavhengige av hverandre. Full rang er dermed lik 30.

Beregning av observerbarhet

For å gi en indikator på om systemets tilstander kan observeres eller ikke, kan en grunnleggende metode for bestemmelse av observerbarhet av lineære systemer benyttes. Denne fremgangsmåten er ikke ideell å bruke for et system som påvirkes av tidsforsinkelser, som dermed må approksimeres før analysing av systemet – men med utgangspunkt i det lineariserte systemet kan den grunnleggende metoden likevel gi en pekepinn på potensiell observerbarhet av det ulineære systemet.

Den grunnleggende metoden omfatter beregning av det lineariserte systemets observerbarhetsmatrise, samt matrisens rang. Full rang angir et ob-

⁹Den minste verdien av m og n , som henholdsvis er antall rader og kolonner i matrisen.

serverbart system. Observerbarhetsmatrisen defineres som følger:

$$\mathcal{O} = \begin{bmatrix} \mathbf{C} \\ \mathbf{CA} \\ \mathbf{CA}^2 \\ \vdots \\ \mathbf{CA}^{n-1} \end{bmatrix}. \quad (6.35)$$

Gitt at $n = 30$ består \mathcal{O} av 30 vektorelementer og har en total dimensjon på 60×30 . Rangten til observerbarhetsmatrisen bestemmes på samme måte som rangten til styrbarhetsmatrisen, beskrevet i foregående delkapittel.

Beregning av styrbarhetsmatrisen, observerbarhetsmatrisen og deres respektive rang ble gjort i MATLAB. En oppsummering av funksjoner som ble benyttet for bestemmelse av rang finnes i appendiks A.5.3.

6.3 Resultat

6.3.1 Tilstandsrommodellen

Omskrevet til tilstandsromform kan elementene i $\dot{\mathbf{x}}^o$ uttrykkes basert på ligningssett (5.62a)–(5.62c) og (5.63a)–(5.63c) som følger:

$$\frac{d}{dt}x_1 = \frac{1}{V_H} \left[M_{HCO_2} + \dot{Q}_H ([CO_2]_{art}^{\tau_{AH}} - [CO_2]_{H-ven}) \right], \quad (6.36a)$$

$$\frac{d}{dt}x_2 = \frac{1}{V_K} \left[M_{KCO_2} + \dot{Q}_K ([CO_2]_{art}^{\tau_{AK}} - [CO_2]_{K-ven}) \right], \quad (6.36b)$$

$$\frac{d}{dt}x_3 = \frac{1}{V_A} \left[\dot{Q} ([CO_2]_{ven} - [CO_2]_{art}) + \dot{V}_A ([CO_2]_{in} - x_3) - \frac{d}{dt}V_{inluft} \cdot x_3 \right], \quad (6.36c)$$

$$\frac{d}{dt}x_4 = \frac{1}{V_H} \left[-M_{HO_2} + \dot{Q}_H ([O_2]_{art}^{\tau_{AH}} - [O_2]_{H-ven}) \right], \quad (6.36d)$$

KAPITTEL 6. TILSTANDSROMMODELLEN

$$\frac{d}{dt}x_5 = \frac{1}{V_K} \left[-M_{K_{O_2}} + \dot{Q}_K ([O_2]_{\text{art}}^{\text{rak}} - [O_2]_{K\text{-ven}}) \right] \quad (6.36e)$$

og

$$\frac{d}{dt}x_6 = \frac{1}{V_A} \left[\dot{Q} ([O_2]_{\text{ven}} - [O_2]_{\text{art}}) + \dot{V}_A (u - x_6) - \frac{d}{dt}V_{\text{inluft}} \cdot x_6 \right]. \quad (6.36f)$$

Ved substitusjon av øvrige uttrykk ser man hvilke tilstander som utgjør avhengighetsvariablene for hver tilstandsderivert. For å unngå unødvendig lange og uoversiktlige ligningsuttrykk, skrives uttrykkene i ligningssett (6.36a)–(6.36f) ikke ut i sin helhet i oppgaven.

Av samme årsak skrives heller ikke uttrykkene for ligningssett (6.20) ut i sin helhet. En oversikt over eventuell inngangsverdi, tilstander og tidsforsinkede tilstander som utgjør avhengighetsvariablene for hver tilstandsderivert i den ulinearisererte modellen finnes i tabell A.8 i appendiks A.8. En tilsvarende oversikt over tilstander som utgjør avhengighetsvariablene for hver utgangsverdi finnes i tabell A.9 i appendiks A.8.

6.3.2 Linearisering av systemet

Approksimasjon av tidsforsinkede tilstander

Tilstandene som er samlet i $\tilde{\mathbf{x}}$ (x_7 – x_{30}) ble generert som resultat av approksimasjonen av de tidsforsinkede tilstandene. De Padé-approksimerte forsinkede tilstandene uttrykkes som følger i frekvensplanet:

$$H_1(s) = \frac{-s^3 + 0,4s^2 - 0,06667s + 0,004444}{s^3 + 0,4s^2 + 0,06667s + 0,004444}, \quad (6.37a)$$

$$H_2(s) = \frac{-s^3 + 2,4s^2 - 2,4s + 0,96}{s^3 + 2,4s^2 + 2,4s + 0,96}, \quad (6.37b)$$

$$H_3(s) = \frac{-s^3 + 1,2s^2 - 0,6s + 0,12}{s^3 + 1,2s^2 + 0,6s + 0,12} \quad (6.37c)$$

og

$$H_4(s) = \frac{-s^3 + 0,6s^2 - 0,15s + 0,015}{s^3 + 0,6s^2 + 0,15s + 0,015}. \quad (6.37d)$$

En sammenligning av sprangresponsen (angitt i tidsplanet) og frekvensresponsen (angitt i frekvensplanet) mellom den faktiske tidsforsinkelsen og

den respektive approksimerte tidsforsinkelsen finnes for hver forsinkelse i appendiks A.9.1.

De numeriske matrisene, vektorene og skalarene som utgjør henholdsvis $\tilde{\mathbf{A}}_1\text{--}\tilde{\mathbf{A}}_4$, $\tilde{\mathbf{b}}_1\text{--}\tilde{\mathbf{b}}_4$, $\tilde{\mathbf{c}}_1\text{--}\tilde{\mathbf{c}}_4$ og $\tilde{d}_1\text{--}\tilde{d}_4$ finnes i appendiks A.9.2.

Linearisering av den øvrige modellen

De numeriske arbeidspunktene for tilstandene, samt for inngangsverdien er angitt i tabell A.6 i appendiks A.3.3. For å unngå unødvendig kompliserte uttrykk og store tabeller, henvises det til ligningssett (6.31a)–(6.31d) for beregning av hvert element i $\mathbf{A}_{\mathbf{x}^o}$, $\mathbf{b}_{\mathbf{x}^o}$, \mathbf{C} og \mathbf{d} basert på funksjonsuttrykkene i \mathbf{f} og \mathbf{h} . Arbeidspunktene samlet i \mathbf{x}_a og u_a ble substituert inn for henholdsvis \mathbf{x} og u i hver enkelt matrise for å oppnå numeriske elementer og dermed lineariserte uttrykk.

Gitt at hver variabel i $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ er en funksjon av \mathbf{x}^o og $\tilde{\mathbf{x}}$, men ikke av u , er $\mathbf{b}_{\tilde{\mathbf{x}}} = \mathbf{0}$. Matrisene $\tilde{\mathbf{A}}_1\text{--}\tilde{\mathbf{A}}_4$ og vektorene $\tilde{\mathbf{b}}_1\text{--}\tilde{\mathbf{b}}_4$ gitt av ligningssett (6.12) substitueres inn i $\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}$ (gitt av lign. (6.33)) for å oppnå fullstendige uttrykk for $\dot{\tilde{\mathbf{x}}}$ (gitt av lign. (6.32)). For å unngå unødvendige store matriser vises ikke det numeriske resultatet i oppgaven. Matrise $\mathbf{A}_{\mathbf{x}^o}$ konkatineres med $\mathbf{A}_{\tilde{\mathbf{x}}}$ for å oppnå kontrollmatrisen \mathbf{A} . Tilsvarende konkatineres vektor $\mathbf{b}_{\mathbf{x}^o}$ med $\mathbf{b}_{\tilde{\mathbf{x}}}$ for å oppnå inngangsvektoren \mathbf{b} , som angitt i ligningssett (6.16). Utgangsmatrisen \mathbf{C} og direktekoblingsvektoren \mathbf{d} er definert i lign. (6.31c) og (6.31d), henholdsvis.

6.3.3 Styrbarhet og observerbarhet

For å unngå unødvendig store matriser, inkluderes verken den numeriske styrbarhetsmatrisen eller den numeriske observerbarhetsmatrisen i denne oppgaven.

Rangen til styrbarhetsmatrisen (\mathcal{C}) ble kalkulert til å være lik 30. Videre ble rangen til observerbarhetsmatrisen (\mathcal{O}) kalkulert til å være lik 2.

6.4 Analyse

6.4.1 Linearisering av systemet

Sprangresponsen og frekvensresponsen til hver approksimerte tilstand er illustrert i appendiks A.9.1. Ved å sammenligne hvert kurvepar kan stabiliteten til hvert interne system kontrolleres. For at et system skal være stabilt kan fasen i frekvensresponsen ikke være mer negativ enn -180° så lenge sprangresponsens amplitude er over 1 [1]. Gitt at amplituden til hver approksimasjon er mindre enn eller lik 1 for alle tidsverdier, kan dog hvert system defineres som stabilt uavhengig av frekvensresponsen. Dette medfører at eventuelle avvik vil dempes ved videre numerisk utregning, heller enn å forstørres og forårsake uventet og ukontrollert oppførsel.

Det ulineære systemet har blitt linearisert om ett spesifikt sett med arbeidspunkter for tilstander og inngangsverdi. Dette medfører at systemet kan analyseres i kun én gitt konfigurasjon, til tross for at systemet i seg selv har et bredt spekter av mulige konfigurasjoner.

6.4.2 Styrbarhet og observerbarhet

Styrbarhetsmatrisen (\mathcal{C}) har rang 30. Dette impliserer at \mathcal{C} har full rang og indikerer at alle systemets tilstander er styrbare. Konsentrasjonsnivåene av karbondioksid og oksygen i de ulike reservoarene, sammen med de øvrige tilstandene som ble generert i approksimasjonsprosessen, kan dermed innenfor et endelig tidsintervall styres til ønskede verdier ved hjelp av den kontrollerte inputverdien.

Observerbarhetsmatrisen (\mathcal{O}) har rang 2. Dette impliserer at systemets tilstand ikke kan forutsis ved observasjon av utgangsverdiene over et endelig tidsintervall; altså gir ikke de observerte verdivariasjonene i $S_{\text{art,HbO}_2}$ og $S_{\text{art,HbCO}_2}$ tilstrekkelig informasjon til å kunne bestemme sanntidsverdier til alle tilstandene i systemet.

Det lineariserte systemet har to observerbare tilstander, gitt definisjonen om at antallet observerbare tilstander bestemmes av rangen til observerbarhetsmatrisen [4].

Kapittel 7

Diskusjon

7.1 Elementer i den dynamiske modellen

7.1.1 Antakelser og kriterier

Antakelsene i delkapittel 5.1.1 representerer forenklinger av biologiske forhold og prosesser i kroppen. Enhver antakelse impliserer en mindre virkelighetslik modell, ettersom kompliserte prosesser tilnærmes med en mindre kompleks dynamikk. Som angitt tidligere vil modellering av biologisk aktivitet på generell basis ikke kunne beskrive den komplette virkeligheten, selv dersom ingen antakelser tas hensyn til.

Antakelsene som har blitt gjort i denne oppgaven er ment å inkludere nødvendige påvirkningsfaktorer i visse prosesser (eksempelvis alveolær minuttventilasjon og oksygenmetning basert på ODC), samt å forenkle i utgangspunktet kompliserte prosesser som gjennomgår lite variasjon (eksempelvis den strenge reguleringen i hjernen). Slik ivaretas viktige elementer som inngår i reguleringen der de er nødvendige å bli modellert, samtidig som at unødvendig innviklede reguleringsforhold tilnærmes ved forenklede uttrykk.

7.1.2 Tidsforsinkelser

Tidsforsinkelsene er angitt som ikke-varierende størrelser. Verdiene er antatt å representere gjennomsnittlige sirkulasjonstider for en frisk person. I realiteten kan sirkulasjonstidene variere individuelt, spesielt i det tilfellet der et individ lever med en tilstand som pårker eksempelvis hjertefunksjonen.

Da slike tilstander ikke er i fokus i denne oppgaven, antas konstante sirkulasjonstider å være realistiske å benytte. Det kan potensielt likevel være mer optimalt å tilpasse tidsforsinkelsene til hver enkelt pasient basert på individuelle sirkulasjonstider dersom disse viser seg å avvike fra de antatte sirkulasjonstidene.

7.1.3 Alveolær minuttventilasjon

Den alveolære minuttventilasjonens avhengighet av det alveolære oksygenpartialtrykket sammen med partialtrykket av karbondioksid gjør modelleringen av \dot{V}_A som er valgt i denne oppgaven bedre tilpasset personer med lungesykdommer som behandles ved oksygenterapi (som indikert i antakelse 2 i delkapittel 5.1.1).

Ventilasjonsreguleringen gjort av kroppens egne reseptorer kan ha en betydelig effekt på respirasjonen. Et eksempel på en slik effekt er lavere stimulans for ekshalasjon enn hva som er ideelt i tilfeller der et økt oksygenbehov dekkes på andre måter enn ved økt respirasjon. Som konsekvens kan farlige mengder av karbondioksid opphopes i blodet. Dette er en relevant situasjon ved oksygenterapi, der oksygenkonsentrasjonen justeres i det normalt inhalasjonsvolum – men effekten kan også forekomme hos lungefriske personer. Inkluderingen av oksygensensitivitet i uttrykket for den alveolære minuttventilasjonen implementerer den lavere stimulansen som kan forekomme.

7.1.4 Blodstrømning

Måling av EDV og ESV for å bestemme slagvolum, samt av pulsfrekvensen, gir en reell fremstilling av hjertets minuttvolum. Kontinuerlige eller frekvente målinger av disse verdiene kan derimot være vanskelig å få til uten at det hindrer pasienten i sine hverdagsaktiviteter. Modeller for tilnærming av minuttvolum og generell blodstrømning er lite presentert i litteraturen; parameteren er i stor grad ansett å være en konstant.

Måling av pulsfrekvens kan enkelt gjøres rundt håndleddet, og bør ikke posere nevneverdige utfordringer.

7.1.5 Respiratorisk utvekslingsforhold

RER beregnes basert på utfallet av den metabolske aktiviteten ved å kalkulere forholdet mellom antatt produksjon av karbondioksid og antatt forbruk av oksygen. Denne tilnærmingen er plausibel basert på antakelse 9 og 10 i delkapittel 5.1.1. Til tross for at beregningen av RER på dette grunnlaget antas å gi en tilfredsstillende tilnærming av verdien, gir den utfordringer ved potensiell bruk av RER i andre sammenhenger. Dette sees eksempelvis i den opprinnelige beregningen av ekshalert luftvolum beskrevet i delkapittel 5.2.2.

På bakgrunn av dette kan kalkulasjon av RER med fordel gjøres basert på fordelingen av ulike typer næringsstoffer som til enhver tid benyttes i forbrenningen. Slik kan eksempelvis verdien for produsert karbondioksidvolum beregnes basert på RER, heller enn at RER uttrykkes som funksjon av allerede produsert mengde karbondioksid, ettersom RER vil basere seg på elementene som styrer metabolismen heller enn utfallet av forbrenningen.

7.1.6 Volum

Inhalert og ekshalert gassvolum

Volumet av inhalert oksygen uttrykkes i denne modellen med utgangspunkt i inhalert luftvolum og konsentrasjonen av oksygen som finnes i det respektive luftvolumet. Verdien brukes videre for å uttrykke mengden oksygen som transporteres med blodstrømmen til de øvrige reservoarene. Grunnet døddrommet i lungene, som vil være en variabel størrelse for ulike individer, bør verdien for oksygenvolumet som når blodstrømmen via alveolene og kapillærene være definert av en annen parameterverdi enn volumet av innpustet oksygen. Avhengig av eventuelle respirasjonsvansker og skadet vev i lungene, blant flere mulige årsaker til avvikende oksygenopptak, vil oksygenvolumet fra lungene som transporteres videre med blodstrømmen avvike fra oksygenvolumet som inhaleres.

Det inhalerte luftvolumet inkluderes i modellen som en målt størrelse. Én potensiell framgangsmåte kan være å beregne endring av lungevolum basert på registrert utvidelse av brystkassen ved innpust. Dersom en slik metode viser seg ikke å være funksjonell, vil måling av denne størrelsen trolig by på utfordringer, da utførelse av eksempelvis spirometri er en prosedyre som benytter seg av et apparatur som ved frekvent bruk vil være en belastning for pasienten i hverdagen.

Væske- og gassvolum i reservoarene

Normale verdier for residualvolumet, og spesielt det ekspiratoriske reservevolumet, vil være relativt konstante for én enkelt person, men vil variere mellom individene. Variasjonen vil være avhengige av både kjønn, alder og tilstander som påvirker lungefunksjonaliteten. Derfor kan verdier tilpasset hver enkelt pasient være nødvendige å defineres.

7.1.7 Metning

pH-verdi

pH-verdien i blodet er på dette stadiet inkludert i modellen som en måling. For at denne løsningen skal kunne være anvendbar, bør andre metoder enn en blodgassanalyse tas i bruk slik at pasienten slipper å regelmessig benytte invasive målemetoder. Et annet alternativ er å modellere pH-verdien matematisk. For at en slik tilnærming skal bli nøyaktig nok, må dog mange faktorer tas hensyn til (eksempelvis reguleringsmekanismene beskrevet i delkapittel 4.4).

Temperatur

Beregning av karbondioksid- og oksygenmetning gjøres basert på en målt verdi av kroppstemperaturen. Målingen kan gjøres flere steder på kroppen så lenge verdien korrigeres ved å legge til normalt temperaturavvik mellom målestedet og i blodet. Gitt de mange mulighetene for lokasjon av temperaturmåling, samt utvalget av størrelser på termometere som finnes idag, bør regelmessig temperaturmåling ikke være en utfordring for pasienten. Jenvlig kalibrering av utstyret må dog trolig påregnes.

Innhold av 2,3-DPG

Innholdet av fosfatet 2,3-DPG påvirker frigjøringen av oksygen fra Hb-molekylet, men er antatt å ha en konstant verdi i modellen grunnet den minimale forflytningen av ODC som sees ved endrede innholdsverdier. Verdien for 2,3-DPG var i det opprinnelige uttrykket for m_5 [6] modellert som en variabel størrelse, men har i lign. (5.28) blitt integrert i uttrykket grunnet antakelsen om at innholdet av 2,3-DPG er konstant. Gitt den minimale

effekten endret 2,3-DPG-innhold har på forskyvning av ODC, antas det at den konstante verdien representerer en reell verdi. Ved konvertering av parameteren til en variabel størrelse oppnår man dog et minimalt bedre tilpasset system dersom den kan måles eller modelleres nøyaktig, på bekostning av minimalt utvidede matematiske uttrykk.

Hematokrit

Med oksygenterapi kan kroppen få tilført mer oksygen uten at oksygenmetningen endres. Ettersom hematokrit, som er indirekte inkludert i modellen i koeffisientene k_{Hct} og k_{bu} , er antatt å ha en konstant verdi, vil ikke denne effekten uttrykkes i modellen. Ved inkludering av en variabel verdi for hematokrit vil uttrykkene for innholdet av fritt og bundet oksygen (gitt av lign. (5.48) og (5.49)) i blodet variere med hemoglobininnholdet – slik vil effekten av potensielt uendret oksygenmetning til tross for økt oksygentilførsel komme tydelig fram.

7.1.8 Partialtrykk

Det trinnvis minkende partialtrykket av oksygen som forekommer ved forflytning fra alveolene og videre ut i blodstrømmen sees tydelig i overgangen mellom alveolene og det arterielle blodet. Det er dog ikke eksplicit uttrykt i de videre overgangene mellom hjerne- og kroppsvevet og det venøse blodet. Gitt lign. (5.44) og (5.45) må ulikheten $\frac{[\text{O}_2]_{\text{vev}}}{\alpha} < r_{\text{O}_2} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}$ være oppfylt både for hjerne- og kroppsvevet for at det avdelingsvis minkende partialtrykket skal fremstå av modellen.

Ved innsetting av normalverdier for $[\text{O}_2]_{\text{H}}$, $[\text{O}_2]_{\text{K}}$ og $[\text{O}_2]_{\text{A}}$, som gis av arbeidspunktene til henholdsvis x_4 , x_5 og x_6 , oppnås en tilnærmet doblett verdi for $r_{\text{O}_2} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}$ i forhold til $\frac{[\text{O}_2]_{\text{K}}}{\alpha}$, og et enda større sprang mellom $r_{\text{O}_2} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}$ og $\frac{[\text{O}_2]_{\text{H}}}{\alpha}$. Dermed uttrykkes det avdelingsvis minkende partialtrykket av oksygen også mellom arterielt og venøst blod, dog implisitt.

7.1.9 Konsentrasjon

Arterielle og venøse konsentrasjoner

Beregning av gasskonsentrasjoner i blodbanen kan, som angitt av Henrys lov, uttrykkes relativt enkelt. Henrys lov har blitt benyttet for beregning av

gasskonsentrasjoner i de røde blodcellene, men de øvrige etappevise konsentrasjonene kalkuleres med andre uttrykk.

Arterielle og venøse oksygenkonsentrasjoner kalkuleres med utgangspunkt i de ulike formene oksygenet fraktes rundt i blodbanen på, og presenterer en mer kompleks regulering av oksygenkonsentrasjonen i blodbanen enn hva Henrys lov tar hensyn til. Gitt feilkildene kommentert i delkapittel 5.4.7 kan uttrykkene dog gi avvikende resultater i forhold til reelle verdier – dette må undersøkes ved testing av modellen med numeriske verdier.

Konsentrasjonen av karbondioksid i det venøse blodet er på den annen side forenklet grunnet diffusjonsegenskapene til karbondioksid. Uttrykket for karbondioksidkonsentrasjonen i arterielt blod er basert på en empirisk ligning som beskriver disosiasjonskurven til karbaminohemoglobinet [25]. Ligningen presenterer potensielle avvik på maksimalt 1 %, og antas derfor som anvendelig for dette formålet. Slik unngås de mange ekstra utregningene som må gjøres for de etappevise oksygenkonsentrasjonene.

Det kan dog stilles spørsmålsteget ved enhetene i uttrykket, som tilsynelatende ikke stemmer overens gitt at konsentrasjon og partialtrykk måles i vidt forskjellige enheter, samt at partialtrykket opphøyes i en konstant som verken har en angitt enhet eller har en heltallsverdi. Disse kritikkverdige forholdene forklares ved at uttrykket er empirisk og utledet for å være tilpasset en tegnet kurve, heller enn å baseres på rene matematiske sammenhenger. I dette tilfellet kunne dog Henrys lov være et godt alternativ for å beregne arteriell karbondioksidkonsentrasjon.

Konsentrasjoner i reservoarene

Gasskonsentrasjonene i reservoarene er presentert som variable størrelser, gitt de respektive differensialligningene. Med hensyn på den strenge reguleringen i hjernen kunne gasskonsentrasjonene i hjernevevet potensielt bli ansett som konstante størrelser, uten at dette ville ha påvirket modellens nøyaktighet i en betydelig grad. Dette er dog en hypotese som må testes før den eventuelt kan antas å være plausibel og hensiktsmessig. Ved å angi gasskonsentrasjonene i hjernen som konstanter blir modellen betydelig forenklet: De to differensialligningene som angir endringen i gasskonsentrasjonene vil være lik null, og $[\text{CO}_2]_{\text{H}}$ og $[\text{O}_2]_{\text{H}}$ vil ikke lenger defineres som tilstander.

Videre vil tidsforsinkelsene som angir forflytning av blodvolum mellom alveolene og hjernevevet (τ_{AH} og τ_{HA}) være overflødige; tidsforsinkelsen fra alveolene til hjernevevet fordi forholdene i hjernevevet ikke lenger vil uttrykkes som funksjon av forholdene i alveolene, og tidsforsinkelsen fra hjernevevet

til alveolene fordi kun konstante verdier vil forflyttes i denne etappen. Ved å utelukke disse to tidsforsinkelsene vil approksimeringen av de tidsforsinkede tilstandene generere 12 nye tilstander istedenfor 24, og det lineariserte systemet vil bestå av totalt 16 tilstander. Denne justeringen av modellen vil dermed gi en betydelig forenklet, men muligens en mindre nøyaktig, modell.

7.1.10 Målte størrelser

Hver målte størrelse har blitt omtalt i foregående delkapitler, men målefrekvensen er enn så lenge ikke definert. Dette skyldes uvisshet i hvilke måleinstrumenter som vil benyttes til dette formålet, samt potensielle restriksjoner hvert instrument har. Videre vil eksempelvis verdien til det inhalerte luftvolumet være i stort sett kontinuerlig endring, mens kroppstemperaturen vil variere relativt sakte. Derfor vil behovet for kontinuerlig eller frekvent måling være ulik for hver parameterverdi.

7.2 Linearisering av systemet

7.2.1 Approksimasjon av tidsforsinkelser

Tidsforsinkelsene tilnærmes ved en Padé-approksimasjon av 3. orden. Ved approksimasjon av en høyere orden vil den tilnærmede responsen være mer lik formen til den opprinnelige tidsforsinkelsen, men det lineariserte systemet vil også bli betydelig mer komplekst: Tilstandssettet utvides med åtte tilstander for hver orden det økes med. Ved å approksimere ved lavere orden blir tilnærmingen ikke god nok – lavere orden medfører et større tidsintervall før korrekt verdi faktisk oppnås med approksimasjonen. Nøyaktighet går dermed på bekostning av kompleksitet, og Padé-approksimasjoner av 3. orden ble ansett som det beste kompromisset for denne modellen.

Linearisering av det øvrige systemet

Ved linearisering av den øvrige modellen ble et sett med arbeidspunkter tilpasset en frisk person som puster inn romluft benyttet. Motivasjonen bak dette valget er at en matematisk modell som skal predikere blodgassvariasjoner bør være gyldig for en frisk person før nødvendige utvidelser blir gjort for å tilpasse modellen til spesifikke pasienter som hver har ulike forutsetninger.

Linearisering ved bruk av symbolske verdier for både tilstander og målte størrelser er dog å foretrekke, ettersom en slik fremgangsmåte tillater analyse av egenskaper som styrbarhet og observerbarhet for et bredt spekter av henholdsvis arbeidspunkter og normalverdier. Dette ble ikke gjort i denne oppgaven grunnet mangel på realistiske sett med arbeidspunkter som svarer med de respektive verdiene til en person som lever med en spesifikk respirasjonslidelse. Normalverdier vil naturlig nok variere, ikke utelukkende med pasientens tilstand, men også avhengig av annen persondata.

7.3 Styrbarhet og observerbarhet

7.3.1 Styrbarhet

Styrbarhet av det lineariserte systemet er påvist, men kan ikke gi noen garanti for styrbarheten til det opprinnelige, ulineære systemet. Det finnes metoder for beregning av styrbarheten til ulineære modeller, som eksempelvis er studert i [33], men et slikt omfattende analyseverktøy har ikke blitt benyttet i denne oppgaven.

7.3.2 Observerbarhet

Rangen til observerbarhetsmatrisen ble beregnet med utgangspunkt i en matrise med forenklede uttrykk for hvert matriseelement. Dette ble gjort grunnet utgreningskomplikasjoner forbundet med den opprinnelige observerbarhetsmatrisen: MATLAB var ikke kapabel til å beregne rangen grunnet de høye eksponentene som forekom ved utregningen. Reduksjon av antall gjeldende siffer for hver numeriske verdi muliggjorde beregningen av matrisens rang.

Den lave rangen som ble kalkulert vitner om et lite observerbart system. Observerbarheten kan potensielt økes ved å inkludere flere utgangsverdier i modellen – med et utvidet sett av utgangsverdier kan flere sensorer benyttes, og dette medfører et bedre grunnlag for prediksjon av opptil flere tilstander. Gitt forenklingene av systemet i form av både approksimasjon av tidsforsinkelsene og lineariseringen av hele systemet, kan dog observerbarheten som er beregnet basert på grunnleggende kriterier for et lineært, tidsinvariant system indikere enten en høyere eller en lavere observerbarhet enn hva det opprinnelige systemet faktisk presenterer. Dermed vil et utvidet observerbarhetskriterium tilpasset ulineære systemer som inkluderer tidsforsinkelser

være nødvendig å anvende for å beregne den reelle observerbarheten av det opprinnelige systemet. Noen tanker rundt dette er posert og diskutert i eksempelvis [12].

Kapittel 8

Konklusjon

I denne oppgaven har en matematisk modell for blodgassvariasjoner blitt presentert. Blodgassvariasjonene inkluderer endring i karbondioksid- og oksygenkonsentrasjon i hjernevevet, kroppsvevet og alveolene. Verdiene som beregnes for fremtidig bruk til korrekt justering av oksygentilførsel omfatter hemoglobinet karbondioksid- og oksygenmetning i det arterielle blodet. Modellen er satt sammen av selvdefinerte elementer og sammenhenger funnet i litteraturen. Etter konvertering til tilstandsrommodellform har det ulineære systemet blitt linearisert. Videre har systemet blitt analysert ved å bestemme egenskapene styrbarhet og observerbarhet.

Opgaven viser at det er mulig å utvikle en matematisk modell tilpasset varierende tilstander en person kan være i. Dette oppnås eksempelvis ved inkludering av pulsfrekvensdeteksjon, samt varierende minuttvolum og alveolær minuttventilasjon. På dette stadiet er dog flere av verdiene ansett som målinger – ved eventuell videreutvikling av modellen kan det være mer hensiktsmessig å modellere opptil flere av disse størrelsene.

Et enkelt styrbarhetskriterium og observerbarhetskriterium har blitt anvendt for å analysere den lineariserte modellen. Disse angir at systemet er styrbart, men ikke observerbart. Det er derimot anbefalt å benytte mer omfattende kriterier for å kunne analysere den opprinnelige, ulineære modellen med tidsforsinkelser for å oppnå en mer konkret og korrekt analyse – dette gjelder spesielt for bestemmelse av systemets observerbarhet.

Den dynamiske modellen er en videreutvikling og sammensetning av modellelementer allerede definert i utvalgt litteratur. Videre har modellen blitt tilpasset med selvdefinerte justeringer. Slik har den blitt mer anvendelig og kan representere flere situasjoner enn de som er forhåndsdefinert i de ulike

referanseartiklene. Dette gir et mer spesifikt utgangspunkt enn tidligere for videre tilpasning av modellen for å møte ulike individers forutsetninger.

Modellen er dog fortsatt i utviklingsfasen, og bør tilpasses den indre reguleringen til en frisk person enda bedre før videre tilpasning til enkeltpersoners forutsetninger kan innføres. Dette gjelder eksempelvis ved å la visse størrelser som er antatt konstante være varierende, samt matematisk modellering av opptil flere av parameterverdiene som per idag inngår i modellen som målinger. Tilpasning av det dynamiske systemet vil potensielt medføre endringer i systemets egenskaper.

Utover analysering av to av systemets egenskaper har den dynamiske modellen enda ikke blitt testet. Testing med reelle, normale verdispenn for de målte størrelsene, samt forventede arbeidspunkter samsvarende med endringen i de målte verdiene, er nødvendig før modellen kan defineres som anvendbar eller utilstrekkelig for spesifikke tilfeller. Dette gjelder spesielt med hensyn på ligningene relatert til de potensielle feilkildene kommentert i delkapittel 5.4.7. Gitt at modellen enda ikke er ferdig utviklet for å representere en frisk person, anbefales det dog å optimalisere systemet for å treffe kriteriene dette innebærer før modellen testes. Foreslåtte steg for videreutvikling og tilpasning er angitt i kapittel 9.

Kapittel 9

Videre arbeid

9.1 Videreutvikling av modellen

9.1.1 Justering av volum i lungene

Beregning av inhalert luftvolum

Sensorer konstruert for å detektere lungeekspansjonen bør utvikles og tilpasses for kontinuerlig bruk. Videre kan sensormålingene, i kombinasjon med informasjon om faktisk endring i lungevolum basert på ekspansjonen, benyttes for å beregne det inhalerte luftvolumet. Den faktiske endringen i luftvolum vil variere mellom personer av eksempelvis ulikt kjønn og ulik alder.

Dersom sensorer for deteksjon av lungeekspansjon tilpasset kontinuerlig bruk ikke kan designes og optimale alternativer ikke er tilgjengelig, bør det inhalerte luftvolumet modelleres matematisk.

Modellering av oksygenvolumet som når blodmløpet

Det faktiske oksygenvolumet som til enhver tid transporteres til blodmløpet varierer med eksempelvis inhalasjonsdybden og skadet vev i lungene. Modellering av denne variabelen er relevant både for friske individer og spesielt personer som lever med en respirasjonslidelse.

For friske personer som har et relativt jevnt respirasjonsmønster, vil bestemmelse av normalt dødrum i lungene utgjøre en god tilnærming av

forskjellen mellom inhalert oksygenvolum og oksygenvolumet som når blod-omløpet via kapillærene. For en person med en respirasjonslidelse vil derimot utvidet persondata være nødvendig å inkludere i modelleringen; eksempelvis reduksjon i området der alveoler og kapillærer utveksler gassmolekyler, samt øvrig svekkelse i lungefunksjon.

Variasjoner i residualvolum og ekspiratorisk reservevolum

Det totale luftvolumet i lungene angis av residualvolumet og det ekspiratoriske reservevolumet i tillegg til variable inhalerte luftvolumet. Residualvolumet og det ekspiratoriske reservevolumet er angitt som konstanter i denne modellen, men kan med fordel ha alternative verdier basert på om modellen skal illustrere et barn eller en voksen, samt en kvinne eller en mann. Spesielt det ekspiratoriske reservevolumet vil variere med disse persondataene, selv hos friske personer.

9.1.2 Modellering av hjertets minuttvolum

For å kunne ekskludere én eller flere av de målte verdiene som inngår i beregningen av hjertets minuttvolum (F_{puls} , EDV og ESV), må størrelsen modelleres matematisk. Gitt de tilgjengelige målemetodene for hver av de målte størrelsene er det tydelig at modellering av forskjellen mellom endediastolisk volum og endesystolisk volum er utgjør den delen av uttrykket det er mest kritisk å modellere matematisk.

Én mulig fremgangsmåte vil være å måle slagvolum relatert til ulike aktivitetsnivå individuelt, før modellen benyttes. Ved i etterkant å presentere beregnet slagvolum som funksjon av eksempelvis målt respirasjonsfrekvens (som et uttrykk for aktivitetsnivået), kan hjertets minuttvolum kalkuleres. Denne metoden impliserer reduksjon med én målt størrelse (ved erstatning av EDV og ESV med respirasjonsfrekvensen) og medfører enklere og mer anvendelige målemetoder av nødvendige målte parameterverdier.

9.1.3 Tilpasning av respiratorisk utvekslingsforhold

Grunnet større ønsket anvendelighet av parameteren RER er det mer optimalt å beregne det respiratoriske utvekslingsforholdet basert på forhold som legger til rette for metabolsk aktivitet heller enn beregning basert på utfallet av aktiviteten. For å kunne ta utgangspunkt i de årsakene som direkte

legger grunnlaget for den metabolske aktiviteten, må fordelingen av ulike typer næringsstoffer som benyttes i forbindelse med forbrenningen være kjent eller modelleres. På bakgrunn av denne fordelingen kan det respiratoriske utvekslingsforholdet kalkuleres til enhver tid. Gitt at både aerob og anaerob metabolsk aktivitet forekommer basert på forbrenning av næringsstoffer, vil en slik modellering av *REER* fortsatt uttrykke utfallet av den totale forbrenningen. Ettersom mengden av tilgjengelige næringsstoffer avhenger av matinntaket, bør endringer i kostholdet være en faktor som integreres i en senere versjon av modellen.

Alternativt kan en estimert verdi av *REER* beregnes ved å anvende et Kalmanfilter i systemet. Kalmanfilteret kalkulerer det beste estimatet til den oppdaterte verdien av *REER* basert på det foregående beste estimatet, samt ved å korrigere for eksterne påvirkninger som er kjente. Estimatet vil i dette tilfellet ta utgangspunkt i den kalkulerte verdien for *REER* som er inkludert i modellen på dette stadiet.

Slik *REER* beregnes for øyeblikket kan resultatet være påvirket av faktorer (eksempelvis opphopning av karbondioksid i blodet) som gir en ukorrekt verdi. Et system som kan påvirkes av slike usikkerheter – i dette tilfellet, det interne systemet som beskriver det respiratoriske utvekslingsforholdet – kan dra god nytte av estimering ved eksempelvis et Kalmanfilter. Kalmanfilteret ble introdusert i 1960 av R. E. Kalman [18].

9.1.4 Potensiell modellering av pH

Dersom måling av blodets pH-verdi ikke hensiktsmessig grunnet dårlig tilpassede målemetoder, bør pH-verdien modelleres. Et utgangspunkt for slik modellering kan være å benytte bufferligningen, eller mer spesifikt, Henderson-Hasselbalchs ligning. Disse er introdusert i dokumentet “Syre-base-balansen” som ligger vedlagt oppgaven. For at tilnærmingen skal bli tilstrekkelig nøyaktig, må dog uttrykkene trolig justeres: Ulike reguleringsmekanismer i eksempelvis lungene, nyrene og nervesystemet er ikke eksplisitt uttrykt i de respektive ligningene. Påvirkningene mekanismene har på pH-verdien kan variere mellom individer, og kan derfor trolig ikke integreres i et samlet uttrykk.

9.1.5 Variasjoner i antatt konstante faktorer

Variasjoner i hematokrit

Sammen med hemoglobinet oksygenaffinitet og hjertets minuttvolum er hemoglobinkonsentrasjonen i blodet sentralt for normal oksygentransport. Gitt at endringer i hematokrit kan forekomme, samt at oksygentransporten er essensiell for kroppens generelle funksjonalitet, vil det være hensiktsmessig å inkludere hematokrit i modellen som en variabel størrelse. Dette har blitt gjort i [6], der hematokrit er antatt å være en måling som brukes ved beregning av karbondioksid- og oksygeninnhold i blod. Ved målevansker av hematokrit må parameteren vurderes å bli fremstilt ved en matematisk modell som må utledes.

Variasjoner i 2,3-DPG-innhold

En variabel som uttrykker 2,3-DPG-innhold i blodet bør inkluderes i modellen. Om dette fortrinnsvis gjøres i form av en måling eller ved matematisk modellering avhenger av hvor enkelt eller utfordrende det er å måle 2,3-DPG-innholdet. Trolig er en invasiv målemetode påkrevd – dette fremmer alternativet om matematisk modellering.

9.1.6 Vurdering av uttrykk med hensyn på feilkilder

Med hensyn på feilkildene presentert i delkapittel 5.4.7 kan bruk av ligningene relatert til disse de omdiskuterte størrelsene potensielt medføre unøyaktigheter eller direkte avvik i modellen i denne oppgaven. Disse kan oppdages ved å teste modellen med numeriske verdier og analysere resultatene til variablene som angir oksygenkonsentrasjon i blodvolumet i hver etappene (variablene angitt med avhengighetsvariabler i tabell A.1 i appendiks A.2.3 uttrykt ved lign. (5.46)). Korreksjon av potensielle feil er høyst nødvendig for å sikre at modellen er trygg å bruke.

9.2 Tilpasninger for enkeltindivider

9.2.1 Inkludering av persondata

For at modellen skal kunne tilpasses individer med ulike respirasjonslidelser er det nødvendig å ta hensyn til persondata. Kritiske data omfatter eksempelvis alder, kjønn, vekt og parametere som beskriver sykdomsbildet. Eksempler på sistnevnte parametersett inkluderer karakteristiske egenskaper ved lungefunksjonen og respirasjonskvaliteten, samt lungevevets tilstand. Disse egenskapene kan trolig defineres ved å utføre relevante tester på hver enkeltperson.

Ved å inkludere persondata kan eventuelt fremtidig integrert justering av tilført oksygen reguleres basert på medisinske normalverdier som er tilpasset individet. Behovet til en gjennomsnittlig person vil ikke representere en god referanseverdi for hver pasient, gitt de store forskjellene de ulike sykdomsgruppene og individene presenterer.

9.2.2 Automatisk regulering av tilført oksygen

En naturlig videreutvikling av systemet er å inkludere et kontrollorgan som regulerer konsentrasjonsverdien av oksygen i inhalasjonsluften basert på målinger fra den dynamiske modellen. Denne implementasjonen bør dog gjøres etter at øvrige nødvendige tilpasninger og utbedringer av modellen har blitt gjennomført. Reguleringsmekanismen bør tilpasses normalverdier av essensielle medisinske verdier for hver enkelt pasient for optimal justering av oksygentilførsel.

Bibliografi

- [1] BALCHEN, J. G., ANDRESEN, T. OG FOSS, B. A. *Reguleringsteknikk*. Institutt for teknisk kybernetikk, 2004.
- [2] BIANCHI, A. L., DENAVIT-SAUBIE, M. OG CHAMPAGNAT, J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiological Reviews* 75, 1 (1995), 1–46.
- [3] CAMPBELL, E. Respiratory failure. *BMJ* 1, 5448 (1965), 1451–1460.
- [4] CHEN, Z. Local observability and its application to multiple measurement estimation. *IEEE Transactions on Industrial Electronics* 38, 6 (1991), 491–496.
- [5] COATES, E., LI, A. OG NATTIE, E. E. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology* 75, 1 (1993), 5–14.
- [6] DASH, R. K. OG BASSINGTHWAIGHTE, J. B. Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ dissociation curves at varied O₂, CO₂, pH, 2,3-DPG and temperature levels. *Annals of Biomedical Engineering* 38, 4 (2010), 1683–1701.
- [7] DOHERTY, T., VALVERDE, A., ET AL. *Manual of equine anesthesia and analgesia*. Nr. SF951. M35 2006. Wiley Online Library, 2006.
- [8] ENSON, Y., GIUNTINI, C., LEWIS, M. L., MORRIS, T. Q., FERRER, M. I. OG HARVEY, R. M. The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation. *Journal of Clinical Investigation* 43, 6 (1964), 1146.
- [9] FINCHAM, W. OG TEHRANI, F. A mathematical model of the human respiratory system. *Journal of Biomedical Engineering* 5, 2 (1983), 125–133.

- [10] HALL, J. E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [11] HARRIS, A. L. Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Reviews Cancer* 2, 1 (2002), 38–47.
- [12] HERMANN, R. OG KRENER, A. J. Nonlinear controllability and observability. *IEEE Transactions on Automatic Control* 22, 5 (1977), 728–740.
- [13] HILL, G. W. On the part of the motion of the lunar perigee which is a function of the mean motions of the sun and moon. *Acta Mathematica* 8, 1 (1886), 1–36.
- [14] HOWELL, W. H. *A text-book of physiology: for medical students and physicians*. WB Saunders, 1917.
- [15] HULBERT, D. *Get Through MCEM Part A: MCQs*. CRC Press, 2009.
- [16] JENSEN, F. B. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiologica Scandinavica* 182, 3 (2004), 215–227.
- [17] JONES, A. M. OG HELM, J. M. Emerging treatments in cystic fibrosis. *Drugs* 69, 14 (2009), 1903–1910.
- [18] KALMAN, R. E. A new approach to linear filtering and prediction problems. *Journal of Basic Engineering* 82, 1 (1960), 35–45.
- [19] KOFSTAD, J. *Blodgasser, elektrolytter og hemoglobin – Metode og klinikk*. Tano Aschehoug, 1995.
- [20] KRANKE, P., BENNETT, M. H., MARTYN-ST JAMES, M., SCHNABEL, A. OG DEBUS, S. E. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *The Cochrane Library* (2012).
- [21] LEVICK, J. R. *An introduction to cardiovascular physiology*. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [22] LIU, Y.-M. OG FONG, I.-K. On the controllability and observability of discrete-time linear time-delay systems. *International Journal of Systems Science* 43, 4 (2012), 610–621.

- [23] LLOYD, B., JUKES, M. OG CUNNINGHAM, D. The relation between alveolar oxygen pressure and the respiratory response to carbon dioxide in man. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences* 43, 2 (1958), 214–227.
- [24] LONGOBARDO, G. S., CHERNIACK, N. S. OG FISHMAN, A. P. Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system. *Journal of Applied Physiology* 21, 6 (1966), 1839–1846.
- [25] MILHORN JR, H. T., BENTON, R., ROSS, R. OG GUYTON, A. C. A mathematical model of the human respiratory control system. *Biophysical Journal* 5, 1 (1965), 27.
- [26] PITTMAN, R. N. Regulation of tissue oxygenation. I *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function* (2011), vol. 3(3), Morgan & Claypool Life Sciences, pp. 1–100.
- [27] PRABHAKAR, N. R. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology* 88, 6 (2000), 2287–2295.
- [28] SAMUEL, J. OG FRANKLIN, C. Hypoxemia and hypoxia. I *Common Surgical Diseases*. Springer, 2008, pp. 391–394.
- [29] SEVERINGHAUS, J. W. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *Journal of Applied Physiology* 46, 3 (1979), 599–602.
- [30] SIAFAKAS, N., VERMEIRE, P., PRIDE, N. A., PAOLETTI, P., GIBSON, J., HOWARD, P., YERNAULT, J., DECRAMER, M., HIGENBOTAM, T., POSTMA, D., ET AL. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal* 8, 8 (1995), 1398–1420.
- [31] SUN, M., JESKE, I. T. OG REIS, D. J. Cyanide excites medullary sympathoexcitatory neurons in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 262, 2 (1992), R182–R189.
- [32] SUN, M.-K. OG REIS, D. J. Hypoxia-activated Ca²⁺ currents in pacemaker neurones of rat rostral ventrolateral medulla in vitro. *The Journal of Physiology* 476, 1 (1994), 101–116.
- [33] SUSSMANN, H. J. OG JURDJEVIC, V. Controllability of nonlinear systems. *Journal of Differential Equations* 12, 1 (1972), 95–116.

- [34] TUDER, R. M., MCGRATH, S. OG NEPTUNE, E. The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 16, 2 (2003), 67–78.

Tillegg A

Appendiks

A.1 Begreper

Noen av de mest sentrale medisinske begrepene forklares kort nedenfor.

Acidose Syreoverskudd i blodet som fører til en uønsket lav pH-verdi.

Alveoler Blærer som befinner seg i enden av de minste grenene fra luftrøret i lungene. Her foregår gassutveksling av oksygen og karbondioksid mellom luften i lungene og blodet.

Aorta Hovedpulsåren.

Aortalegeme Kjemoreseptor som regulerer sirkulasjonen.

Carotislegeme Liten klynge med kjemoreseptorer som oppfatter endringer i eksempelvis partialtrykket av oksygen og karbondioksid i arterielt blod.

Epitelceller Cellelag som danner kjertler eller dekker en innvendig eller utvendig kroppsoverflate. Funksjonen til epitelcellene varierer med eksempelvis antall cellelag.

Erytrocytter Røde blodceller.

Hematokrit Volumfraksjonen av erytrocytter i et blodvolum.

Homeostase Opprettholdelse av en indre kjemisk likevekt for ulike forhold i en organisme.

Kapillærer De tynneste blodårene i kroppen.

Karotis-sinus Utvidet parti på halspulsåren der den splittes i én ytre og én indre gren. Utvidelsen inneholder nerveforgreninger som regulerer eksempelvis hjertefrekvens og respirasjonsfrekvens basert på reflekser.

Konveksjon Forflytning av et stoff med en gass- eller væskestrøm.

Lungeemfysem Sykdom som medfører nedsatt elastisitet i lungevevet og redusert areale for gassutveksling mellom lungene og blodomløpet.

Membran Tynn struktur bygget opp av ett eller få celledag. Fungerer som en hinne, eksempelvis den ytre cellehinnen som omgir hver enkelt celle.

Metabolisme Stoffskifte. Forbrenning av næringsstoffer i en organisme.

Patologi Læren om hvordan sykdommer forandrer, skader og endrer funksjonaliteten til vev, celler og organer i kroppen.

Perfusjon Blodgjennomstrømning.

Trakeostomi Åpningen inn i halsen som oppstår etter en gjennomført trakeotomi.

Vasodilatasjon Utvidelse av en blodåre.

Ventilasjon Forflytning av luft inn i og ut av lungene ved åndedrettet.

A.2 Ligninger

A.2.1 Hills ligning

Hills ligning er en annengrads ordinær differensialligning der førstegradsleddet multipliseres med en periodisk funksjon $q(x)$, som følger:

$$\frac{d^2y(x)}{dx^2} + q(x) \cdot y(x) = 0. \quad (\text{A.1})$$

Ligningen ble for første gang introdusert i 1886 av G. W. Hill og er spesielt anvendelig for problemer relatert til svingningslære [13].

A.2.2 Partialtrykk av karbondioksid og oksygen

Partialtrykk av karbondioksid

Alveolært partialtrykk av karbondioksid beregnes som følger:

$$P_{\text{ACO}_2} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{A}}. \quad (\text{A.2})$$

Partialtrykk av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til hjertereservoaret beregnes som følger:

$$P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AH}}} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}} . \quad (\text{A.3})$$

Partialtrykk av karbondioksid i alveolært blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret beregnes som følger:

$$P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AK}}} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}} . \quad (\text{A.4})$$

Hjernevenøst partialtrykk av karbondioksid beregnes som følger:

$$P_{\text{H-venCO}_2} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{H}} . \quad (\text{A.5})$$

Partialtrykk av karbondioksid i hjernevenøst blodvolum etter forflytning til alveolene beregnes som følger:

$$P_{\text{H-venCO}_2}^{\tau_{\text{HA}}} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}} . \quad (\text{A.6})$$

Kroppsvenøst partialtrykk av karbondioksid beregnes som følger:

$$P_{\text{K-venCO}_2} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{K}} . \quad (\text{A.7})$$

Partialtrykk av karbondioksid i kroppsvenøst blodvolum etter forflytning til alveolene beregnes som følger:

$$P_{\text{K-venCO}_2}^{\tau_{\text{KA}}} = P_{\text{atm}} \cdot [\text{CO}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}} . \quad (\text{A.8})$$

Partialtrykk av oksygen

Arterielt partialtrykk av oksygen beregnes som følger:

$$P_{\text{artO}_2} = r_{\text{O}_2} \cdot P_{\text{atm}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}} . \quad (\text{A.9})$$

Partialtrykk av oksygen i arterielt blodvolum etter forflytning til hjerne-reservoaret beregnes som følger:

$$P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AH}}} = r_{\text{O}_2} \cdot P_{\text{atm}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AH}}} . \quad (\text{A.10})$$

Partialtrykk av oksygen i arterielt blodvolum etter forflytning til kroppsreservoaret beregnes som følger:

$$P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AK}}} = r_{\text{O}_2} \cdot P_{\text{atm}} \cdot [\text{O}_2]_{\text{A}}^{\tau_{\text{AK}}} . \quad (\text{A.11})$$

Hjernevenøst partialtrykk av oksygen beregnes som følger:

$$P_{\text{H-venO}_2} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{H}} . \quad (\text{A.12})$$

Partialtrykk av oksygen i hjernevenøst blod etter forflytning til alveolene beregnes som følger:

$$P_{\text{H-venO}_2}^{\tau_{\text{HA}}} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{H}}^{\tau_{\text{HA}}} . \quad (\text{A.13})$$

Kroppsvenøst partialtrykk av oksygen beregnes som følger:

$$P_{\text{K-venO}_2} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{K}} . \quad (\text{A.14})$$

Partialtrykk av oksygen i kroppsvenøst blod etter forflytning til alveolene beregnes som følger:

$$P_{\text{K-venO}_2}^{\tau_{\text{KA}}} = \frac{P_{\text{atm}}}{\alpha} \cdot [\text{O}_2]_{\text{K}}^{\tau_{\text{KA}}} . \quad (\text{A.15})$$

A.2.3 Oksygenkonsentrasjon i arterielt og venøst blod

Lign. (5.46) benyttes for å beregne variabler for oksygenkonsentrasjon i ulike etapper. I tabell A.1 angis hvilke variabler for partialtrykk av henholdsvis oksygen (P_{blodO_2}) og karbondioksid (P_{blodCO_2}) som benyttes for å beregne verdien for den respektive oksygenkonsentrasjonen ($[\text{O}_2]_{\text{etappe}}$).

Tabell A.1: Oversikt over spesifikke variabler for partialtrykk av henholdsvis oksygen og karbondioksid som er relatert til gitt oksygenkonsentrasjon i arterielt og venøst blodvolum.

O ₂ -konsentrasjon ([O ₂] _{etappe})	O ₂ -partialtrykk (P_{blodO_2})	CO ₂ -partialtrykk (P_{blodCO_2})
[O ₂] _{art}	P_{artO_2}	P_{artCO_2}
[O ₂] _{art} ^{τ_{AH}}	$P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AH}}}$	$P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AH}}}$
[O ₂] _{art} ^{τ_{AK}}	$P_{\text{artO}_2}^{\tau_{\text{AK}}}$	$P_{\text{artCO}_2}^{\tau_{\text{AK}}}$
[O ₂] _{H-ven}	$P_{\text{H-venO}_2}$	$P_{\text{H-venCO}_2}$
[O ₂] _{H-ven} ^{τ_{HA}}	$P_{\text{H-venO}_2}^{\tau_{\text{HA}}}$	$P_{\text{H-venCO}_2}^{\tau_{\text{HA}}}$
[O ₂] _{K-ven}	$P_{\text{K-venO}_2}$	$P_{\text{K-venCO}_2}$
[O ₂] _{K-ven} ^{τ_{KA}}	$P_{\text{K-venO}_2}^{\tau_{\text{KA}}}$	$P_{\text{K-venCO}_2}^{\tau_{\text{KA}}}$

A.2.4 Karbondioksidkonsentrasjon i arterielt blod

Arteriell konsentrasjon av karbondioksid beregnes som følger:

$$[\text{CO}_2]_{\text{art}} = w_5 \cdot (P_{\text{ACO}_2})^{w_6}. \quad (\text{A.16})$$

Konsentrasjon av karbondioksid i arterielt blodvolum etter forflytning til hjerneresservoaret beregnes som følger:

$$[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AH}}} = w_5 \cdot (P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AH}}})^{w_6}. \quad (\text{A.17})$$

Konsentrasjon av karbondioksid i arterielt blodvolum etter forflytning til kroppsresservoaret beregnes som følger:

$$[\text{CO}_2]_{\text{art}}^{\tau_{\text{AK}}} = w_5 \cdot (P_{\text{ACO}_2}^{\tau_{\text{AK}}})^{w_6}. \quad (\text{A.18})$$

A.3 Konstante verdier

A.3.1 Konstanter i den dynamiske modellen

Verdiene for koeffisientene som benyttes i modellen er oppsummert i tabell A.2. Videre er standardverdiene som benyttes i modellen oppsummert i tabell A.3. Verdiene for modellens variabler som er antatt å være konstante er oppsummert i tabell A.4.

Tabell A.2: Verdier for koeffisienter brukt i modellen.

Symbol	Verdi		Enhet	Referanse
α	0,0240			[25]
k_{bu}	9,3240	e-3	M	[6]
k_{Hct}	0,8095		1/1	[6]
k_1	29,50		M^{-1}	[6]
k_2	1	e-6	M	[6]
k_3	25,10		M^{-1}	[6]
k_4	1	e-6	M	[6]
k_5	2,63	e-8	M	[6]
k_6	1,91	e-8	M	[6]
k_7	2,0271	e+5		[6]
k_8	6,7418	e+11		[6]
k_9	542,1512			[6]
k_{10}	3,1880			[6]

Tabell A.2 (forts.): Forklaring av symboler for koeffisienter brukt i modellen.

Symbol	Verdi	Enhet	Referanse
k_{11}	461,2880		[6]
k_{12}	4,0128		[6]
l_3	1,2522	e-12	[6]
n_{Hill}	2,70		[6]
n_0	1,70		[6]
r_α	1,0638	M/mmHg	[6]
r_{O_2}	0,9238		[25]
w_1	38	mmHg	Beskrevet i [23]
w_2	$10^{0,233}$		[23]
w_3	12,80		[23]
w_4	20		[23]
w_5	0,1070		[25]
w_6	0,4150		[25]

TILLEGG A. APPENDIKS

Tabell A.3: Standardverdier brukt i modellen.

Symbol	Verdi		Enhet	Referanse
$[\text{CO}_2]_{\text{RBC}}^0$	1,30	e-3	M	[6]
$[\text{O}_2]_{\text{RBC}}^0$	1,4574	e-4	M	[6]
$[\text{H}^+]_{\text{RBC}}^0$	5,7544	e-8	M	[6]
$\alpha_{\text{CO}_2}^0$	3,2660	e-5	M/mmHg	[6]
$\alpha_{\text{O}_2}^0$	1,4574	e-6	M/mmHg	[6]
pH_{RBC}^0	7,24			[6]
$P_{\text{blodCO}_2}^0$	40		mmHg	[6]
T_{RBC}^0	37		°C	[6]

A.3. KONSTANTE VERDIER

Tabell A.4: Verdier for variabler som er antatt å være konstante i modellen.

Symbol	Verdi	Enhet	Referanse
$[\text{CO}_2]_{\text{in}}$	0,03	l/l	Medisinsk verdi
τ_{AH}	10	s	[25]
τ_{AK}	20	s	[25]
τ_{HA}	30	s	[25]
τ_{KA}	5	s	[25]
ERV	1,10	l	[10]
M_{HCO_2}	0,0420	l/min	[25]
M_{HO_2}	0,0525	l/min	Beregnet fra [25]
P_{atm}	760	mmHg	[25]
\dot{Q}_{H}	0,70	l/min	[25]
RV	1,20	l	[10]
V_{H}	0,90	l	[25]
V_{K}	39,10	l	[25]

A.3.2 Normalverdier for målte størrelser

Normale verdier for de målte størrelsene er oppsummert i tabell A.5.

Tabell A.5: Normale verdier for de målte størrelsene i modellen.

Symbol	Verdi	Enhet	Referanse
EDV	0,12	l	[10]
ESV	0,05	l	[10]
F_{puls}	70	slag/min	[21]
pH	7,38	^a	[19]
T	37,10	°C ^b	[19]
V_{inluft}	0,50	l	[10]
$\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}$	18,84	l/min ^c	Beregnet

^aOpprinnelig er normalverdien for blodets pH lik 7,40. Her benyttes en litt lavere verdi for å oppfylle kravet til funksjonsuttrykk 2 i lign. (5.32a).

^bOpprinnelig er normalverdien for kroppstemperaturen lik 37,0 °C. Her benyttes en litt høyere verdi for å oppfylle kravet til funksjonsuttrykk 2 i lign. (5.32c).

^cNormalverdien vil variere med hvor i respirasjonssyklusen man er i det spesifikke øyeblikket. Gitt normalverdien til V_{inluft} og en normal respirasjonsfrekvens på 12 sykluser i minuttet [10], samt antakelsen om at man er midt i en innpust, ble normalverdien beregnet basert på lign.(A.25) i appendiks A.7.

A.3.3 Arbeidspunkter

Numeriske arbeidspunkter for det lineariserte systemets tilstander og inngangsverdi er oppsummert i tabell A.6.

Tabell A.6: Numeriske arbeidspunkter for tilstandene og inngangsverdien i den lineariserte modellen.

Variabel	Arbeidspunkt	Referanse
u_a	0,21	[28]
$x_{1,a}$	0,5590	[25]
$x_{2,a}$	0,51	[25]
$x_{3,a}$	0,0530	[25]
$x_{4,a}$	1,10 e-3	[25]
$x_{5,a}$	1,28 e-3	[25]
$x_{6,a}$	0,1380	[25]
$x_{7,a}$	0	Beregnet
$x_{8,a}$	0	Beregnet
$x_{9,a}$	3,9305	Beregnet
$x_{10,a}$	0	Beregnet
$x_{11,a}$	0	Beregnet
$x_{12,a}$	2,1250	Beregnet
$x_{13,a}$	0	Beregnet
$x_{14,a}$	0	Beregnet
$x_{15,a}$	0,2208	Beregnet
$x_{16,a}$	0	Beregnet
$x_{17,a}$	0	Beregnet

Tabell A.6 (forts.): Numeriske arbeidspunkter for tilstandene og inngangsverdien i den lineariserte modellen.

Variabel	Arbeidspunkt	Referanse
$x_{18,a}$	0,2208	Beregnet
$x_{19,a}$	0	Beregnet
$x_{20,a}$	0	Beregnet
$x_{21,a}$	0,0077	Beregnet
$x_{22,a}$	0	Beregnet
$x_{23,a}$	0	Beregnet
$x_{24,a}$	0,0053	Beregnet
$x_{25,a}$	0	Beregnet
$x_{26,a}$	0	Beregnet
$x_{27,a}$	0,5750	Beregnet
$x_{28,a}$	0	Beregnet
$x_{29,a}$	0	Beregnet
$x_{30,a}$	0,5750	Beregnet

A.4 Forklaring av prinsipper

A.4.1 Linearisering

Linearisering av en ulineær funksjon baserer seg på utnyttelsen av stignings-tallet til tangenten til funksjonens kurvatur i et spesifikt punkt. Dersom

funksjonen er gitt av:

$$y = f(x) \quad (\text{A.19})$$

og det spesifikke punktet, som typisk reflekterer steady state-verdien, er gitt av:

$$x = x_a, \quad (\text{A.20})$$

kan uttrykket for den lineariserte funksjonen i punktet $x = x_a$ defineres som følger:

$$y_{\text{lin}} = f(x_a) + f'(x_a)(x - x_a), \quad (\text{A.21})$$

der $f'(x_a)$ er stigningstallet til $f(x)$ i punktet $x = x_a$.

Ligninger som er avhengige av mer enn én variabel lineariseres med følgende uttrykk:

$$y_{\text{lin}}(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}_a) + \sum_{i=1}^n \left. \frac{dy}{dx_i} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_a} (x_i - x_{i,a}), \quad (\text{A.22})$$

som tilsvarer Taylor-rekken til det opprinnelige uttrykket, avsluttet etter leddene av første orden. Dette er prinsippet bak Jacobian-matrisen.

A.5 Programkode i MATLAB

A.5.1 Approksimasjon av tidsforsinkelser

Approksimasjon av tidsforsinkelsene ble i MATLAB gjennomført med følgende steg:

1. Generering av transferfunksjonmodell gitt av Laplace-variabelen 's' uttrykt som en rasjonal funksjon.
2. Bestemmelse av Padé-approksimasjonens orden.
3. Generering av intern tilstandsrommodell for hver tidsforsinkelse. Følgende gjøres for hver tidsforsinkelse (τ_1, τ_2, τ_3 og τ_4):
 - Definisjon av spesifikk tidsforsinkelse ($\tau_k = \tau_1, \tau_2, \tau_3$ eller τ_4).
 - Definisjon av tidsforsinkelsens transferfunksjon gitt av $H(s) = e^{-\tau_k s}$.
 - 3. ordens Padé-approksimasjon av tidsforsinkelsen.

- Generering av intern tilstandsrommodell ved realisering av approksimasjonen.
- Definisjon av den interne kontrollmatrisen (A_k), inngangsvektoren (b_k), utgangsvektoren (c_k) og direktekoblingsvektoren (d_k).

Generell programkode benyttet i MATLAB for approksimasjon av de tidsforsinkede tilstandene finnes i koderamme A.1.

Koderamme A.1: Generell programkode for approksimasjon av tidsforsinkede tilstander.

```

1 %% For systemet generelt
2 % Generere transferfunksjonmodell for Laplace-variabelen 's'
3 s = tf('s');
4
5 % Definere ønsket orden av Padé-approksimasjon
6 orden = 3;
7
8 %% For hver enkelt tidsforsinkelse
9 % Definere tidsforsinkelse (tau_1, tau_2, tau_3, tau_4)
10 tau_k = tau_1;
11
12 % Definere transferfunksjon for tidsforsinkelsen
13 tf_k = exp(-tau_k * s);
14
15 % Padé-approksimere tidsforsinkelsen
16 pade_k = pade(tf_k, orden);
17
18 % Realisere approksimasjonen
19 real_k = ss(pade_k);
20
21 % Definere approksimasjonsmatriser/-vektorer
22 [A_k, b_k, c_k, d_k] = ssdata(real_k);

```

A.5.2 Linearisering av systemet

Kalkulasjon av Jacobian-matriser og -vektorer

Kalkulasjon av Jacobian-matriser og -vektorer ble i MATLAB gjennomført med følgende steg for hver matrise (Jacobian for \mathbf{A}_{x^o} og \mathbf{C}) og hver vektor (Jacobian for \mathbf{b}_{x^o} og \mathbf{d}):

1. Definisjon av funksjonsvektor (\mathbf{f} eller \mathbf{h}) og variabelvektor eller variabel (\mathbf{x} eller u).

2. Definisjon av Jacobian-matrisens størrelse (rader \times kolonner), gitt størrelsen av funksjonsvektor og variabelvektor.
3. Generering av tom Jacobian-matrise/-vektor.
4. Iterasjon gjennom Jacobian-matrisens/-vektorens elementer, samt kalkulasjon av hvert element ved derivasjon av respektiv funksjon (i \mathbf{f} eller \mathbf{h}) med hensyn på respektiv variabel (i \mathbf{x} , eller u).

Generell programkode benyttet i MATLAB for kalkulasjon av Jacobian-matrisene finnes i koderamme A.2.

Koderamme A.2: Generell programkode for kalkulasjon av Jacobian-matriser og -vektorer.

```

1 %% For hver enkelt Jacobian-matrise/-vektor
2 % Angi funksjonsvektor (f, h) og variabelvektor (x, u)
3 funksjonsvektor = sym('f');
4 variabelvektor = sym('x');
5
6 % Definere matrisens rad- og kolonneantall
7 [rader, ~] = size(funksjonsvektor);
8 [kolonner, ~] = size(variabelvektor);
9
10 % Generere tom matrise/vektor
11 matrise = sym(zeros(rader, kolonner));
12
13 % Generere matrisens/vektorens elementer
14 for rad = 1:rader
15     diff_funk = matlabFunction(funksjonsvektor(rad));
16
17     for kolonne = 1:kolonner
18         diff_var = variabelvektor(kolonne);
19         matrise(rad, kolonne) = diff(diff_funk, diff_var);
20     end
21 end

```

Kalkulasjon av arbeidspunkter for genererte tilstander

Kalkulasjon av arbeidspunktene for tilstandene som ble generert ved approksimasjon av de opprinnelige tidsforsinkede tilstandene ($x_{7,a}$ – $x_{30,a}$) ble i MATLAB gjennomført med følgende steg for hver vektor av genererte tilstander som representerer én approksimasjon ($\tilde{\mathbf{x}}_1$ – $\tilde{\mathbf{x}}_8$):

1. Utskriving av delvektoren av tilstandsderiverte som beskriver approksimasjonen, som funksjon av tilstandene generert av approksimasjonen

(angitt i vektoren x_i) og den opprinnelige tilstanden (angitt av x_j) som er tidsforsinket.

2. Substitusjon av opprinnelige tilstander (angitt i vektoren x_{oppr}) med respektive numeriske arbeidspunkter (angitt i vektoren x_{oppr_a}).
3. Spesifisering av ingen endring i tilstandene generert av approksimasjonen.
4. Generering av en tom vektor for numeriske arbeidspunkter for tilstandene.
5. Kalkulasjon av numeriske arbeidspunkter.

Generell programkode benyttet i MATLAB for kalkulasjon av arbeidspunktene finnes i koderamme A.3.

Koderamme A.3: Generell programkode for kalkulasjon av arbeidspunkter for genererte tilstander.

```
1 %% For hver tilstandsvektor som angir én approksimasjon
2 % Skrive ut approksimasjonens delvektor av tilstandsderiverte
3 ddt_x_i = ( A_k * x_i ) + ( b_k * x_j );
4
5 % Substituere opprinnelige tilstander med arbeidspunkter
6 ddt_x_i = subs(ddt_x_i, x_oppr, x_oppr_a);
7
8 % Spesifisere ingen endring i tilstandene
9 def_x_i_null = ddt_x_i == zeros(3,1);
10
11 % Generere tom vektor for numeriske arbeidspunkter
12 x_i_a = zeros(3,1);
13
14 % Kalkulere arbeidspunkter for de genererte tilstandene
15 [x_i_a(1), x_i_a(2), x_i_a(3)] = solve(def_x_i_null, x_i);
```

A.5.3 Bestemmelse av styrbarhet og observerbarhet

Bestemmelse av det lineariserte systemets styrbarhet og observerbarhet ble i MATLAB gjennomført med følgende steg:

1. Beregning av rangen til styrbarhetsmatrisen (angitt som $m_{styrbarhet}$).

2. Evaluering av hvert element i observerbarhetsmatrisen (angitt som `m_observerbarhet`) til omtrent 32 gjeldende sifre ved å bruke flyttallsaritmetikk med variabel presisjon.
3. Beregning av rangen til observerbarhetsmatrisen etter evaluasjon av hvert element.

Programkoden benyttet i MATLAB for beregning av rangen til det lineariserte systemets styrbarhetsmatrise og observerbarhetsmatrise finnes i koderamme A.4.

Koderamme A.4: Programkode benyttet for beregning av systemets styrbarhet og observerbarhet.

```
1 % Beregning av styrbarhetsmatrisens rang
2 rang_m_styr = rank(m_styr);
3
4 % Evaluasjon av hvert element i observerbarhetsmatrisen
5 m_obsv_eval = vpa(m_obsv);
6
7 % Beregning av observerbarhetsmatrisens rang
8 rang_m_obsv = rank(m_obsv_eval);
```

A.6 Målte størrelser

De målte størrelsene som inngår i modellen, samt forslag til målemetode for hver enkelt parameter, er oppsummert i tabell A.7. De foreslåtte målemetodene er ikke nødvendigvis aktuelle for bruken beskrevet i denne oppgaven.

Tabell A.7: Målte størrelser brukt i modellen, samt forslag til målemetode.

Symbol	Beskrivelse	Målemetode
EDV	Endediastolisk volum	Ekkokardiografi
ESV	Endesystolisk volum	Ekkokardiografi
F_{puls}	Pulsfrekvens	Pulsmåler ^a
pH	pH-verdi i blodplasma	Blodgassanalyse ^b
T	Kroppstemperatur	Termometer ^c
V_{inluft}	Inhalert luftvolum	Spirometri

^aEksempelvis festet rundt håndleddet.

^bTatt av en arteriell blodprøve.

^cRektal måling gir sikrest resultat.

A.7 Endring i inhalert luftvolum

Med utgangspunkt i en rolig og konstant periodisk respirasjon, kan det inhalerte luftvolumet som til enhver tid supplementerer residualvolumet og det ekspiratoriske reservevolumet fremstilles tilnærmet som en sinusfunksjon. Det inhalerte luftvolumet varierer mellom 0 ml og tidalvolumet, som er antatt å gjennomsnittlig være lik 0.5 l. Gitt dette utgangspunktet settes funksjonens likevektslinje til middelverdien av maksimalt og minimalt luftvolum på ordinataksen, samtidig som amplituden settes til samme verdi ($\frac{1}{2}V_T = 0.25$ l). Ettersom én normal respirasjonssyklus har en varighet på 5 sekunder, er funksjonens periode lik 5. Ved å faseforskyve uttrykket med 1,25 s fremstilles syklusen å starte med tømte lunger ($V_T = 0$). Variasjonen i det inhalerte luftvolumet angis i liter per sekund og kan uttrykkes som følger:

$$V_{\text{inluft}} = 0,25 \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{5} \cdot t - \frac{\pi}{2}\right) + 0,25. \quad (\text{A.23})$$

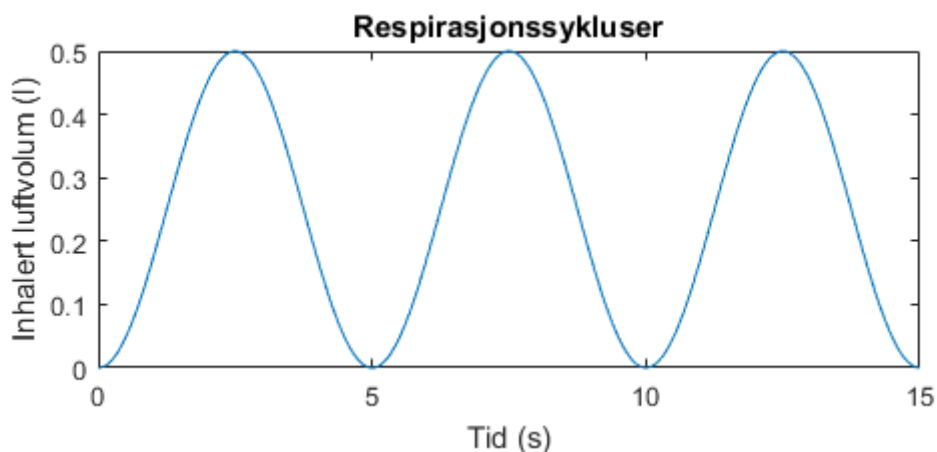
Grafen som illustrerer variasjonen finnes i figur A.1. Gitt formen til respirasjonssyklusen ser man av figur A.1 at endringsraten til det inhalerte luftvolumet også vil være en variabel størrelse. Endringsraten kan uttrykkes

matematisk ved å differensiere lign. (A.23) med hensyn på t :

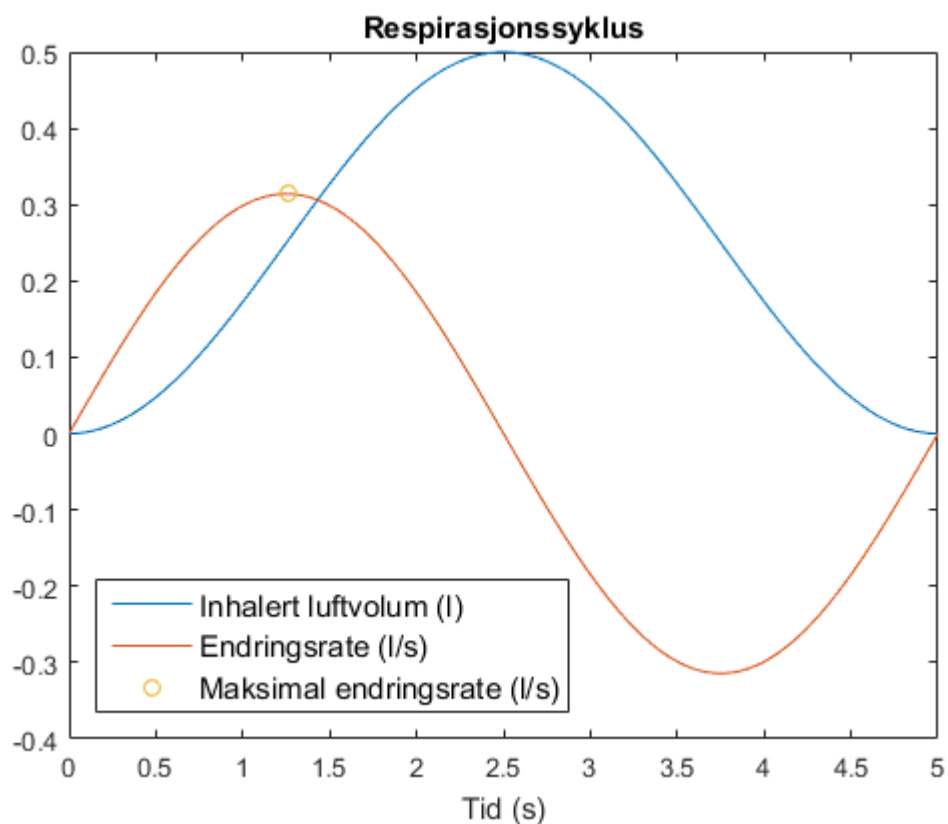
$$\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}} = \frac{\pi}{10} \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{5} \cdot t - \frac{\pi}{2}\right), \quad (\text{A.24})$$

og vises sammen med variasjonen i det inhalerte luftvolumet over én respirasjonssyklus i figur A.2. Den maksimale endringsraten sees å være midt i inhalasjonsprosessen (ved $t = 1,25$ s) og er markert med en sirkel i figuren. Denne verdien er benyttet som normalverdi til $\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}$ i modellen og finnes ved å finne verdien til $\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}$ ved $t = 1,25$ s. For at størrelsen skal stemme overens med enheten øvrige parameterverdier er angitt med, konverteres verdien fra l/s til l/min. Utregningen blir som følger:

$$\frac{d}{dt}V_{\text{inluft}}(t = 1,25) \approx 0,314 \text{ l/s} \cdot 60 \text{ s/min} = 18,84 \text{ l/min}. \quad (\text{A.25})$$



Figur A.1: Den generelle variasjonen av det inhalerte luftvolumet over tid (t) representert i tre respirasjonssykluser.



Figur A.2: Variasjon i inhalert luftvolum illustrert sammen med den tilhørende endringsraten. Den maksimale endringsraten forekommer midt i inhalasjonen, og er markert med en sirkel.

A.8 Avhengighetsvariabler

Tilstander, forsinkede tilstander og eventuell inngangsverdi som utgjør avhengighetsvariablene for hver tilstandsderivert i den ulinearisererte modellen er oppsummert i tabell A.8.

Videre er tilstander, forsinkede tilstander og eventuell inngangsverdi som utgjør avhengighetsvariablene for hver utgangsverdi i den ulinearisererte modellen oppsummert i tabell A.9.

A.8. AVHENGIGHETS Variabler

Tabell A.8: Tilstandsderiverte variabler ($\frac{d}{dt}x_j$) i det ulineære systemet angitt med sine respektive avhengighetsvariabler: inngangsverdi (u), tilstander (x_j) og tidsforsinkede tilstander ($x_j(t - \tau_k)$).

$\frac{d}{dt}x_j$	u	x_j	$x_j(t - \tau_k)$
$\frac{d}{dt}x_1$		x_1	$x_3(t - \tau_3)$
$\frac{d}{dt}x_2$	u	x_2, x_3, x_6	$x_3(t - \tau_4)$
$\frac{d}{dt}x_3$		x_3, x_6	$x_1(t - \tau_1), x_2(t - \tau_2)$
$\frac{d}{dt}x_4$		x_1, x_4	$x_3(t - \tau_3), x_6(t - \tau_3)$
$\frac{d}{dt}x_5$	u	x_2, x_5, x_6	$x_3(t - \tau_4), x_6(t - \tau_4)$
$\frac{d}{dt}x_6$	u	x_3, x_6	$x_1(t - \tau_1), x_2(t - \tau_2), x_4(t - \tau_1), x_5(t - \tau_2)$

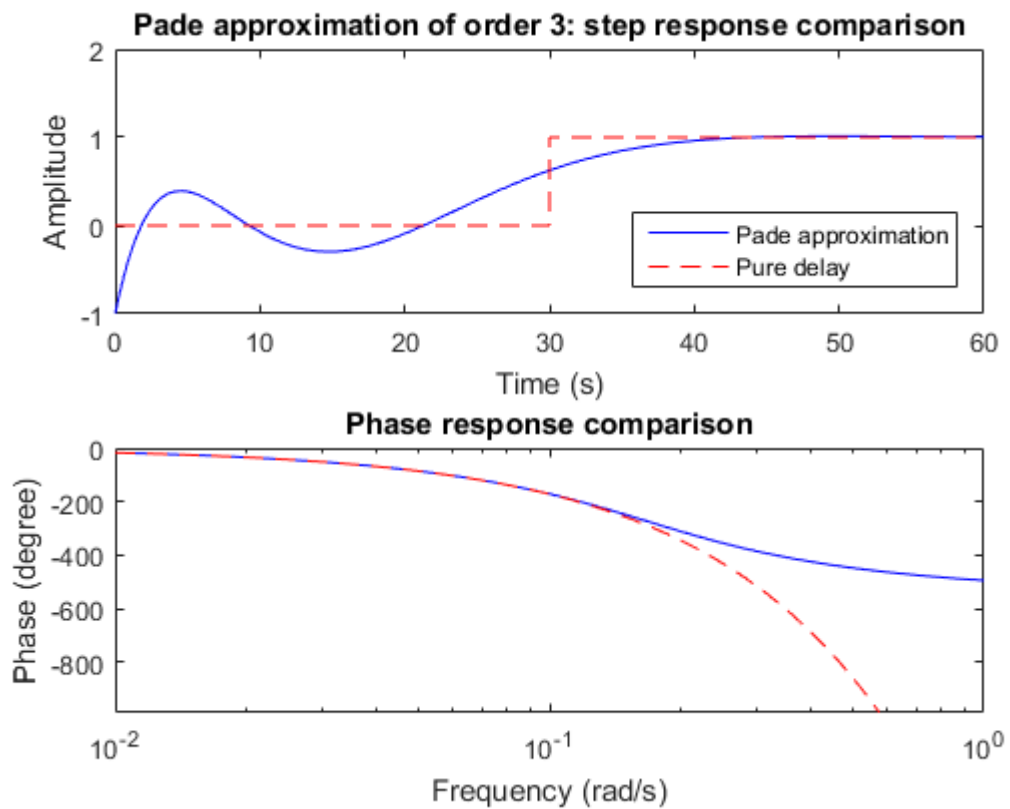
Tabell A.9: Utgangsverdier i det ulineære systemet angitt med sine respektive avhengighetsvariabler: inngangsverdi (u), tilstander (x_j) og tidsforsinkede tilstander ($x_j(t - \tau_k)$).

Utgangsverdi	Tilstand
y_1	x_3, x_6
y_2	x_3, x_6

A.9 Approksimasjon av tidsforsinkelser

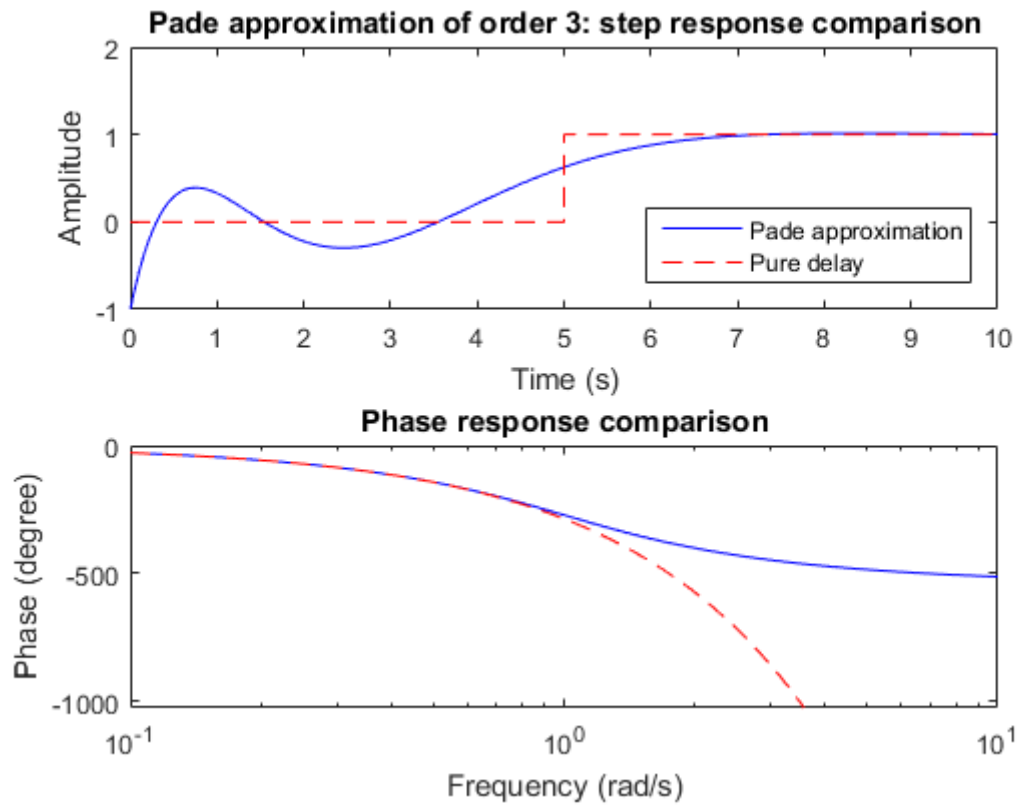
A.9.1 Sprang- og frekvensrespons

Sprangresponsen og frekvensresponsen til den faktiske tidsforsinkelsen og den respektive approksimerte tidsforsinkelsen er angitt for hver enkelt tidsforsinkelse i henholdsvis figur A.3, A.4, A.5 og A.6.

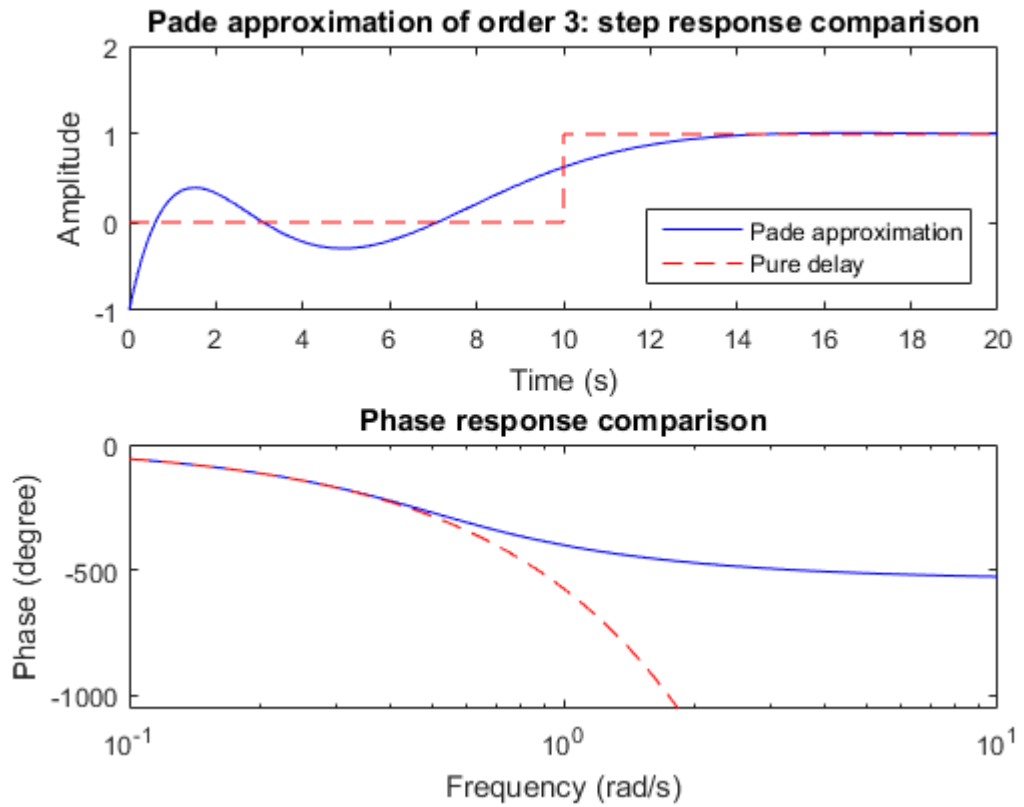


Figur A.3: Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_1 . Rød, stiplet graf representerer responsen til den opprinnelige tidsforsinkelsen. Blå graf representerer responsen til den approksimerte tidsforsinkelsen.

A.9. APPROKSIMASJON AV TIDSFORSINKELSER

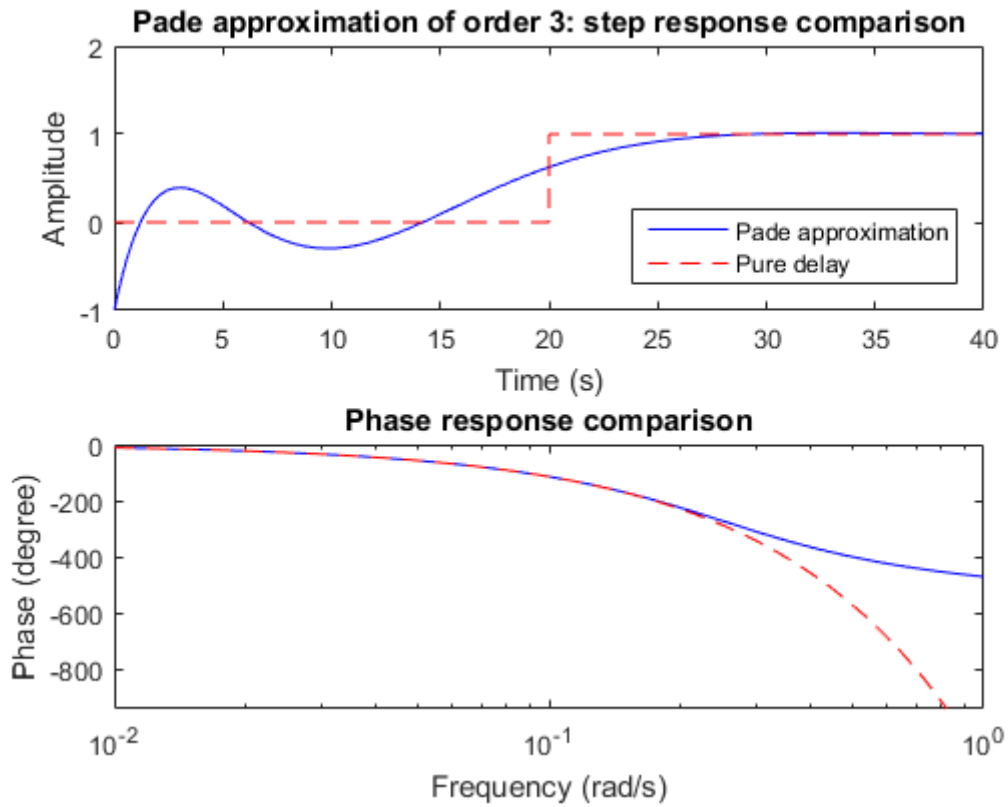


Figur A.4: Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_2 . Rød, stiplet graf representerer responsen til den opprinnelige tidsforsinkelsen. Blå graf representerer responsen til den approksimerte tidsforsinkelsen.



Figur A.5: Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_3 . Rød, stiplet graf representerer responsen til den opprinnelige tidsforsinkelsen. Blå graf representerer responsen til den approksimerte tidsforsinkelsen.

A.9. APPROKSIMASJON AV TIDSFORSINKELSER



Figur A.6: Sprangrespons og frekvensrespons til tidsforsinkelse τ_4 . Rød, stiplet graf representerer responsen til den opprinnelige tidsforsinkelsen. Blå graf representerer responsen til den approksimerte tidsforsinkelsen.

A.9.2 Numeriske matriser, vektorer og skalarer

De numeriske matrisene som utgjør $\tilde{\mathbf{A}}_1$ – $\tilde{\mathbf{A}}_4$ er angitt som følger:

$$\tilde{\mathbf{A}}_1 = \begin{bmatrix} -0,4 & -0,2667 & -0,1422 \\ 0,25 & 0 & 0 \\ 0 & 0,125 & 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{A}}_2 = \begin{bmatrix} -2,4 & -1,2 & -0,48 \\ 2 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad (\text{A.26a})$$

$$\tilde{\mathbf{A}}_3 = \begin{bmatrix} -1,2 & -0,6 & -0,48 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0,25 & 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{A}}_4 = \begin{bmatrix} -0,6 & -0,3 & -0,24 \\ 0,5 & 0 & 0 \\ 0 & 0,125 & 0 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.26b})$$

De numeriske vektorene som utgjør $\tilde{\mathbf{b}}_1$ – $\tilde{\mathbf{b}}_4$ er angitt som følger:

$$\tilde{\mathbf{b}}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{b}}_2 = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{b}}_3 = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{b}}_4 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.27})$$

De numeriske vektorene som utgjør $\tilde{\mathbf{c}}_1$ – $\tilde{\mathbf{c}}_4$ er angitt som følger:

$$\tilde{\mathbf{c}}_1 = \begin{bmatrix} 0,8 & 0 & 0,2844 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{c}}_2 = \begin{bmatrix} 2,4 & 0 & 0,48 \end{bmatrix}, \quad (\text{A.28a})$$

$$\tilde{\mathbf{c}}_3 = \begin{bmatrix} 1,2 & 0 & 0,48 \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{c}}_4 = \begin{bmatrix} 1,2 & 0 & 0,48 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.28b})$$

De numeriske skalarene som utgjøre \tilde{d}_1 – \tilde{d}_4 er angitt som følger:

$$\tilde{d}_1 = \tilde{d}_2 = \tilde{d}_3 = \tilde{d}_4 = -1. \quad (\text{A.29})$$